OM THYMUSINVOLUTIONEN EFTER RÖNTGENBESTRÅLNING

JÄMTE NÅGRA

IAKTTAGELSER ÖFVER LEUKOLYSEN I ÖFRIGT HOS RÖNTGENBESTRÅLADE DJUR

AKADEMISK AFHANDLING

AF

HANS RUDBERG

UPPSALA 1909
ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-A.-B.

OM

THYMUSINVOLUTIONEN EFTER RÖNTGENBESTRÅLNING

JÄMTE

NÅGRA IAKTTAGELSER ÖFVER LEUKOLYSEN I ÖFRIGT HOS RÖNTGENBESTRÅLADE DJUR

AKADEMISK AFHANDLING

SOM MED TILLSTÅND AF

MEDICINSKA FAKULTETEN I UPPSALA

FÖR VINNANDE AF MEDICINE DOKTORSGRAD

FRAMSTÄLLES TILL OFFENTLIG GRANSKNING

Å FYSIOLOGISKA LÄROSALEN

LÖRDAGEN DEN 20 FEBRUARI 1909 KL. 10 F. M.

AF

HANS RUDBERG

MED. KAND. AF SMÅLANDS NATION

UPPSALA 1909

ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-A.-B.

Förord.

I det systematiska forskningsarbete öfver thymuskörtelns anatomi och fysiologi, som under de senare åren bedrifvits å härvarande anatomiska institution af professor J. A. Hammar och under hans ledning af amanuenser och laboranter därstädes ingick såsom ett led också en närmare undersökning öfver röntgenstrålarnes inverkan på thymus. Under min tjänstgöring som amanuens å institutionens histologiska afdelning erhöll jag i uppgift att verkställa en sådan undersökning närmast då i anslutning till en upptäckt, som kort förut gjorts af Heineke, att röntgenstrålarne ha en elektivt deletär inverkan på organismens lymfocyter.

Vid planläggandet och utförandet af denna undersökning var det framför allt följande frågor som upptogos till behandling.

1. Hvilka förändringar framkallas i thymus af en direkt röntgenbestrålning?

2. Kommer en regeneration af den förstörda thymusväfnaden till stånd, och huru försiggår densamma?

3. Har bestrålningen någon inverkan på thymuskörteln äfven i det fall, att detta organ skyddas för direkt inverkan af de från röret utgående strålarne?

Under mina försök har jag äfven kommit in på ett par frågor, som kanske strängt taget ligga något vid sidan af det ursprungliga ämnet, men som likväl nära sammanhänga med detta, nämligen dels en kontrollundersökning af ett par olika metoder att beräkna parenkymmängden i organet, hvilken ingår under rubriken »Bestämning af parenkymvärden», dels också några försök öfver påvisandet af leukotoxiner, hvilka enligt en del forskare skulle bildas vid bestrålningen.

En redogörelse för de försök, som anställts öfver involutionen efter direkt röntgenbestrålning och öfver den därefter följande regenerationen, är förut lämnad i Archiv für Anatomie und Physiologie, Anat. Abt. Suppl. 1907. Beräkningen af parenkymvärdena äro emellertid där utförda efter en annan metod, än som här kommit till användning, och dessa värden skilja sig därför något från dem, som föreligga i denna afhandling.

Det histologiska arbetet är utfördt på Anatomiska Institutionen i Upsala. Till Prefekten för densamma, Professor J. A. Hammar, är det mig en kär plikt att uttala min vördnadsfulla tacksamhet för uppslaget till undersökningen och för alla de välvilliga råd och upplysningar, med hvilka han bistått mig vid arbetets planläggning och utförande. Likaså är jag stor tack skyldig Akademiska Sjukhusets Direktör, Professor K. A. Petrén, som välvilligt upplåtit sjukhusets röntgenlaboratorium för mina försök, äfvensom till herrar Docenterna F. Zachrisson och G. Nyström samt Doktorerna K. G. Holm och F. v. Bergen, hvilka såsom föreståndare för Röntgenafdelningen benäget biträdt mig vid bestrålningarnes utförande.

Omkostnaderna för mina undersökningar ha till en stor del bestridits genom ett från Medicinska Fakultetens Regnellska Fond beviljadt anslag, för hvilket jag äfven vill uttala min vördnadsfulla tacksamhet.

Upsala den 6 febr. 1909.

Hans Rudberg.

Litteratur.

I flere, 1903, 1904 och 1905 offentliggjorda, grundläggande arbeten öfver röntgenstrålarnas inverkan på inre organ meddelade Heineke upptäckten af en dittills okänd känslighet hos organismens lymfocyter gentemot röntgenbehandling. Heineke hade funnit, att inom några få timmar efter bestrålningen inställde sig ett hastigt sönderfall af lymfocyternas kärnor i kromatinskållor och -korn. Följden häraf visade sig icke blott i dessa cellers försvinnande utan äfven i ett mer eller mindre fullständigt förödande af den lymfoida väfnaden redan under loppet af det första dygnet efter försöket.

Som försöksdjur använde Heineke (1905: 1) hufvudsakligen möss, marsvin och kaniner, men äfven råttor, kattor och hundar kommo till användning. Det sammanlagda antalet försöksdjur öfversteg 130 stycken. Bestrålningen verkställdes med gamla, hårda rör på 25—10 cm:s afstånd och omfattade en tid växlande mellan 15 minuter och 38 timmar, vid långvarigare behandling naturligtvis i flere seancer.

Djuren visade under den allra närmaste tiden efter bestrålningen inga tecken på illabefinnande, men ofta inträdde redan efter några få dagars förlopp en mer eller mindre hastigt förlöpande aftyning, som slutade med döden. Mössen dogo i allmänhet redan efter den första veckan, kaniner och marsvin voro däremot betydligt motståndskraftigare och lefde ofta en månad eller längre tid, vanligen till röntgendermatitens utbrott. Några förlamningar eller andra symptom från nervsystemet uppträdde ej i något fall.

Vid sektionen kunde makroskopiskt iakttagas såsom följd af behandlingen, att mjälten var starkt förminskad i storlek och af ökad pigmenthalt, samt att tarmarna ofta voro utspända af en skummande, slemmig, lättflytande vätska.

Den mikroskopiska granskningen uppvisade inga mera påfallande förändringar i andra inre organ än de lymfoida. Af dessa undersöktes företrädesvis hals- och mesenteriallymfkörtlar, tarmfolliklar, mjälte och röd benmärg, men i alla dessa organ visade sig genomgripande förstörelseprocesser hafva försiggått.

I lymfkörtlarna, mjält- och tarmfolliklarna börja redan efter 2 timmar från bestrålningens början lymfocytkärnorna falla sönder i små, starkt färgbara kromatinkulor och -skållor. Sönderfallet går mycket hastigt, är afslutadt redan efter några timmars förlopp och omfattar alla eller nästan alla lymfocyter. Kärnfragmenten ligga först fritt kringströdda i väfnaden, men upptagas snart af jättelika fagocyter af okändt ursprung, hvilka uppträda redan efter 4 à 5 timmar. Efter cirka 8 timmars förlopp äro lymfocyter och fria kärnfragment starkt reducerade till antalet, och omsider upphör kärnsönderfallet — en liten rest af oskadade lymfocyter synes i många fall kvarstå. Samtidigt börja också fagocyterna blifva sparsammare och försvinna snart alldeles. Den första följden af bestrålningen är alltså lymfocyternas mer eller mindre fullständiga undergång.

Men äfven de reticulära elementen uppvisa förändringar. I folliklarnas proliferationscentra, där kärnsönderfallet först börjar, visa sig nämligen samtidigt med fagocyternas uppträdande stora eosinofila, epiteloida celler med blekfärgad kärna, hvilka sedermera visa en utprägladt koncentrisk anordning, och som nu kvarstå och karaktärisera den forna lymffollikeln. Dessa karaktäristiska celler äro enl. Heineke sannolikt modifierade reticulumceller, som möjligen förekomma äfven under normala förhållanden, i så fall bortskymda af de talrika lymfocyterna; de öfverensstämma till utseendet med liknande former, som uppträda under vissa patologiska förhållanden, exempelvis difteri. Efter längre eller kortare tid förlora de epiteloida cellerna sin uppsvällda karaktär och antaga så småningom formen af vanliga bindväfsceller, hvarefter follikeln kan anses vara fullkomligt utplånad.

Under det att processen i mjältfolliklarna har samma förlopp som i lymfkörtlarna, leder bestrålningen i mjältpulpan till

ett liknande sönderfall äfven af leukocyter och jätteceller, hvilka dock synas vara betydligt mera resistenta än lymfocyterna, i det att de först under de närmaste dagarna efter dessas tillintetgörelse gå under i någon större utsträckning. Bindväfs- och endotelcellerna förefalla oberörda. Under processens gång ökas de pigmenthaltiga cellerna i storlek och antal.

En regeneration af den sålunda förstörda lymfoida väfnaden kommer emellertid hastigt till stånd. Redan på 4:de eller 5:te dagen uppträda lymfocyter ånyo i folliklarna, och deras antal ökas alltjämt. Regenerationen börjar alltså i första veckan och är fullbordad efter cirka 4 veckors förlopp.

Förstörelseprocesserna i mjälte och lymfkörtlar förlöpa alltså synnerligen snabbt, leda redan efter en bestrålningstid af 5 timmar eller därutöfver till lymfocyternas mer eller mindre fullständiga tillintetgörelse inom cirka 24 timmars förlopp, men åtföljas också af en hastig och fullständig regeneration. Å andra sidan är känsligheten så stor, att redan $^1/_4$ timmes bestrålning på kort afstånd har påfallande och alldeles icke obetydliga förstöringar till följd och detta till och med på så pass stora djur som hundar på 6 à 7 kg.

Äfven de egentliga leukocyterna i blodet äfvensom myelocyter och jätteceller i den röda benmärgen (1905: 1 och 2) undergå sönderfall och förstöring, men först efter något längre tids förlopp. Också här äger en regeneration rum, som börjar efter 2 veckor och är afslutad inom en månad.

De ofvannämnda förstörelseprocesserna i lymfoida och blodbildande organ anser Heineke ej vara af letal natur. Vid den tidpunkt, då dessa organ äro mest angripna, visa djuren inga tecken på nedsatt vitalitet. Vid den tid åter, då döden inträffar — efter ett par veckor eller längre — äro både lymfkörtlar, mjältfolliklar och röd benmärg mer eller mindre fullständigt regenererade. Såsom dödsorsak framhållas de vid denna tid inträdande förändringarna i huden. Nervsystemets element visade sig vid mikroskopisk undersökning intakta.

Heineke har hufvudsakligen riktat sin uppmärksamhet åt förloppet i mjälte och lymfkörtlar; mer såsom kontrollprof på riktigheten af sina slutsatser har han äfven undersökt inverkan på thymus. Åt detta organ har han ägnat ett enda försök. Detta omfattade tre stycken 6 veckor gamla kattungar, hvilka bestrålades med hårda rör på 20 cm. afstånd i 5 timmar och

aflifvades efter respektive 5, 9 och 26 timmar. Af försöket framgick, att äfven i thymus ett utbredt sönderfall af lymfocyter kom till stånd, och att också där stora fagocyter uppträdde. Processen började vid samma tid som i lymfkörtlarna, men tycktes förlöpa långsammare. Hos det sista djuret, taget efter 26 timmar, fanns ännu mängder af intakta lymfocyter och fria kärnfragment kvar, under det att mjältfolliklarna voro alldeles fria från sådana och lymfkörtlarna blott innehöllo enstaka oskadade lymfocyter. Försöket var sålunda ej tillräckligt omfattande för att klargöra, huruvida förstörelseprocessen här har samma utgång som i andra lymfoida organ, och han antyder också själf, att fortsatta försök äro nödvändiga för att afgöra, huruvida processen i thymus slutar med den lymfoida väfnadens radikala förintelse.

Äfven efter radiumbestrålning fann Heineke (1904, 2) liknande förstörelseprocesser i de lymfoida organen.

Heinekes upptäckt af de hvita blodkropparnas och speciellt lymfocyternas utpräglade känslighet för röntgenbestrålning har bekräftats af efterundersökare.

Linser och Helber (1905) lyckades genom stark bestrålning af kaniner erhålla blodet fritt från både lymfo- och leukocyter. Äfven iakttogs en betydande förminskning i lymfocytantalet hos mjälte och lymfkörtlar. Detta anse de bero på förekomsten af ett toxin, framkalladt vid bestrålningen och med en speciell inverkan på de hvita blodkropparna.

Curschman och Gaupp (1905) trodde sig kunna påvisa ett dylikt röntgenleukotoxin i ett fall af mänsklig leukämi, som behandlats med röntgenbestrålning.

Klieneberg och Zœppritz (1906) kunde emellertid efter mycket noggranna undersökningar icke bekräfta dessa uppgifter.

Thies (1905) fann hos möss, som varit utsatta för långvarig radiumbestrålning, mjälte och lymfkörtlar i det närmaste fria från lymfocyter. Hos marsvin, på hvilka mjälten frilagts och radiumbestrålats i 6 timmar, voro efter 1 ½ dygn mjältfolliklarna ytterligt små och cellfattiga.

Krause och Ziegler (1906) kunde efter vidtomfattande undersökningar på möss, råttor, marsvin, kaniner och hundar konstatera, att röntgenstrålarna utöfva starkt skadliga inverkningar af det slag, Heineke angifvit, på mjälte, lymfkörtlar, benmärg och tarmfolliklar. Thymus undersöktes ej.

Egna undersökningar.

Försöksanordningar. Histologisk teknik.

Som försöksdjur användes 1—5 månader gamla kaniner. Vid denna åldersperiod äro dessa djur ofta angripna af lefverparasiten *Coccidium oviforme*, som hos dem förorsakar en betydande afmagring med åtföljande mer eller mindre utpräglad accidentell thymusinvolution. Vid det första försöket (ser I) visade det sig också, att ett par af djuren voro starkt angripna af coccidiesjuka. Vid senare experiment togos endast sådana djur i arbete, som ej gåfvo anledning att misstänka förefintligheten af coccidier, och med få undantag visade sig också djuren vid sektionen vara fria från sådana. I de fall, där coccidier påträffats, är detta särskildt anmärkt i försöksprotokollen.

Thymuskörtelns vikt och struktur vid olika åldrar är hos kaninen noga känd genom undersökningar af Söderlund och Backman (1908). Äfven öfver dess accidentella involution efter inanition föreligga sorgfälliga undersökningar af Jonson (1908).

Djuren bestrålades 3—8 stycken på en gång under en tid växlande mellan 1 $^1/_2$ och 5 timmar, i allmänhet i en enda seance. Rörmaterialet har i allmänhet utgjorts af hårda och medelhårda rör af olika konstruktion — Müllerrör, Bauerrör etc. Strömstyrka och spänning ha vanligen uppgått till ungefär 3 ampère och 75 volt. Elektrolytisk strömbrytare. Gnistlängd 30 cm. Under bestrålningen ha djuren legat uppspända i ryggläge tätt intill hvarandra för att få operationsfältet mera direkt tillgängligt för påverkan. I en del nedan angifna fall har bestrålningen varit partiell, vid vissa försök har enbart thymus-

trakten bestrålats, återstoden af kroppen skyddats, i andra fall har tvärtom thymustrakten varit täckt med blyplåt, under det att kroppen för öfrigt exponerats. Djuren ha sedermera aflifvats med kloroform efter olika tids förlopp — 3 ½ timme till 21 dagar räknadt från bestrålningens början. Under den tid försöket räckt, ha dagligen vägningar af djuren företagits.

Det histologiska materialet har fixerats i Tellyesniczky's kaliumbikromat-ättiksyra och Flemming's vätska, som enligt Hammar (1907) äro de fixeringsmedel, som bäst lämpa sig för thymus, stundom ha äfven Carnoy's vätska och absolut alkohol kommit till användning. Inbäddning i paraffin, färgning hufvudsakligen med hämatoxylin-eosin, Mallory's bindväfsfärgning, Benda's kristallviolett eller enligt Flemming's trefärgsmetod.

Vid sektionen bestämdes vikten af thymus och mjälte.

Bestämning af parenkymvärden.

Vid arbeten med thymus, där relationen mellan parenkym och interstitiell väfnad (fett och bindväf) växlar i hög grad under olika förhållanden, är det nödvändigt att utom thymuskroppens absoluta vikt också söka bestämma mängden körtelparenkym — parenkymvärdet, bark- och märgvärdena. En metod för utförandet af dylika bestämningar angifves af Hammar (1906 sid. 149).

Enligt denna metod afritas vid svag förstoring två större snitt, eventuellt ett längd- och ett tvärsnitt, från hvarje thymus på en Born's vaxskifva. Därefter utskäres och väges märg, bark och interstitiell väfnad i hvarje snitt hvar och en för sig. Af de båda vägningarna af bark, resp. märg och interstitiell väfnad, tages ett medeltal, och dessa medeltal läggas sedermera till grund för beräkningen af ifrågavarande väfnaders mängd i organet. Af de sålunda erhållna medelvärdena kan vikten af thymuskroppens tre komponenter beräknas efter olika formler. Hammar använde en något komplicerad beräkningsmetod, till hvilken jag nedan skall återkomma. I ett par senare publikationer från härvarande anatomiska institution betjäna sig Söderlund och Backman (1908), Jonson (1908) af följande enklare formel,

$$g = \frac{m.\ s.}{(m+b)\,s + is_1} \cdot P,$$

där g anger mängden märg i gram, m, b och i de värden, som vid vägning af de ur vaxskifvan utskurna områdena erhållits för märg, bark och interstitiell väfnad, s = spec. vikten för parenkym, s_1 spec. v. för interstitiell väfnad, samt P thymuskroppens vikt i gm. Vid beräkning af barkvärdet får formeln följande utseende:

$$g_1 = \frac{b.s.}{(m+b)s + is_1} . P.$$

Den specifika vikten af ifrågavarande väfnader är af Jonson för kaninen bestämd till följande: parenkym 1.075, bindväf 1.100, fett 0.950.

De värden, som erhållas med denna beräkningsmetod, kunna naturligtvis endast vara approximativa. Formeln är byggd på det antagandet, att märg, bark och interstitiell väfnad i stort sedt ingå i hela organet i samma proportioner, som i ett centralt lagdt snitt. Emellertid kan a priori antagas, att proportionen mellan ifrågavarande väfnader växlar i olika sådana snitt. Den felkälla, som sålunda uppstår, skulle emellertid minskas därigenom, att medelvärden från både längd- och tvärsnitt användas.

För att få någon uppfattning om huru pass säkra resultat, man kan räkna på att erhålla vid denna metods användning, har jag företagit mig att i fråga om en thymus kontrollundersöka densamma, dels genom att bestämma variationerna af parenkymmängden i ett större antal längd- och tvärsnitt, dels genom att jämföra parenkymhalten i de enskilda snitten med ett med ledning af samtliga dessa snitt erhållet relativt noggrant värde på parenkym-, bark- och märgmängden i hela thymuskroppen. Denna min kontrollundersökning föranleddes närmast af behofvet att pröfva resultaten af de ofvan omnämnda beräkningsmetoderna, den ena angifven af Hammar, den andra — den af Söderlund-Backman offentliggjorda — närmast framgången ur en utredning, hvartill Laurell vid sin undersökning gifvit uppslaget, och som jag därför för korthetens skull på goda grunder betecknar med hans namn.

Till undersökningsmaterial valdes thymus af en 4 ½ månad gammal kanin. Thymuskroppens vikt 1.55 gm, största längd 44 mm, största bredd 20 mm. Densamma inbäddades i paraffin uppsnittades till inemot halfva sin längd i tvärsnitt (1060 st.), återstoden (den kefala hälften af organet) lämnade en serie af

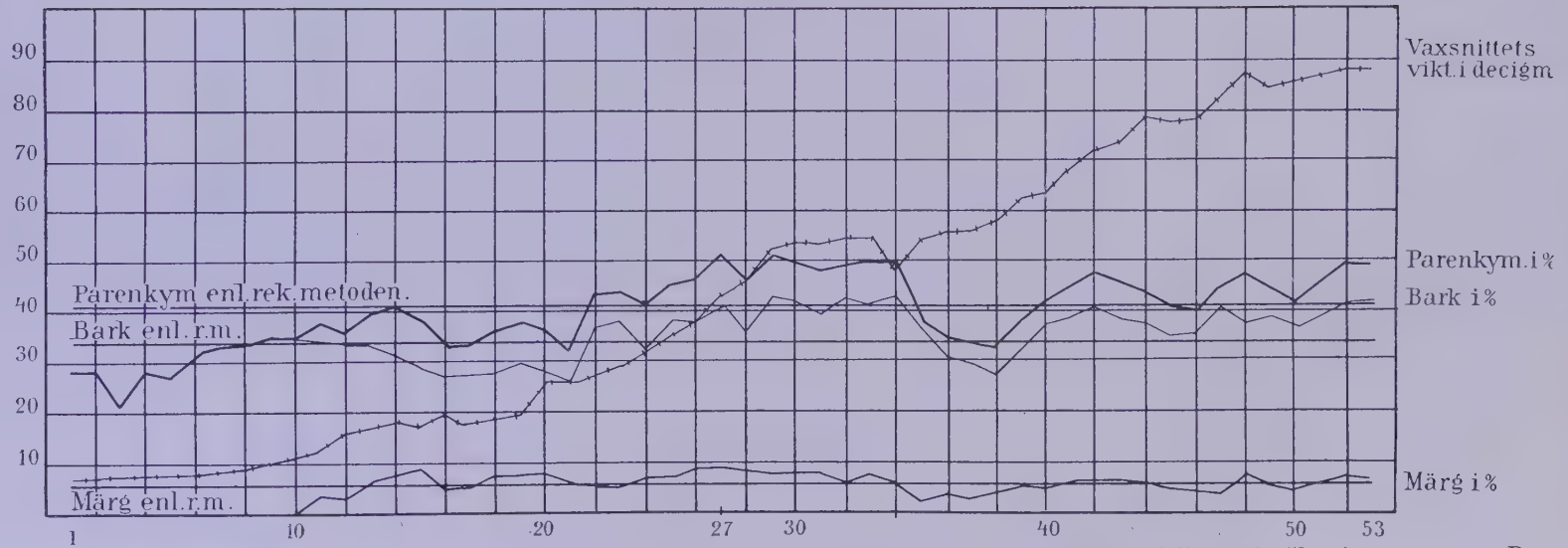
1100 längdsnitt. Snittens tjocklek 18 μ. Af snittserierna afritades hvart 20:de snitt — alltså 53 tvär- och 55 längdsnitt — vid 14 ggrs förstoring på 1 mm:s vaxskifvor. Märg, bark och interstitiell väfnad, i detta fall fett, utskars och vägdes hvar för sig.

Med ledning af dessa vägningar skaffade jag mig först ett värde på mängden parenkym, bark, märg och interstitiell väfnad i hela den uppsnittade thymuskroppen, som torde vara tillräckligt noggrant för en jämförelse af det slag, det här är fråga om. Detta skedde genom att summera vikterna af hvar och en af dessa väfnader från samtliga afritade snitt och sedan taga förhållandet mellan dessa olika summor, alltså ett förfaringssätt, som ger ungefär samma resultat beträffande relationen, som om tre stycken vaxmodeller förfärdigats efter den Born'ska metoden, en öfver barken, en öfver märgen och en öfver den interstitiella väfnaden, och sedan parenkym-, bark- och märgvärdena beräknats efter modellernas vikt. Jag betecknar denna metod därföre i det följande för korthetens skull såsom rekonstruktionsmetoden. Enligt denna beräkning skulle thymuskroppen utgöras af *parenkym 40.5* %, däraf *bark 34.7* % och *märg 5.8* %, *interstitiell väfnad 59.5* %.

Procenten betyda i detta fall volymprocent. Medräknas de olika sp. v. — Jonson's värden på parenkym och fett, erhållas följande viktsprocent: parenkym 43.5 %, bark 37.3 %, märg 6.2 %, interstitiell väfnad 56.5 %. Multipliceras viktsprocenten med thymuskroppens absoluta vikt 1.55 gm, erhålles *parenkymvärdet 0.674 gm, barkvärdet 0.578 gm, märgvärdet 0.096 gm, interstitiell väfnad 0.874 gm.*

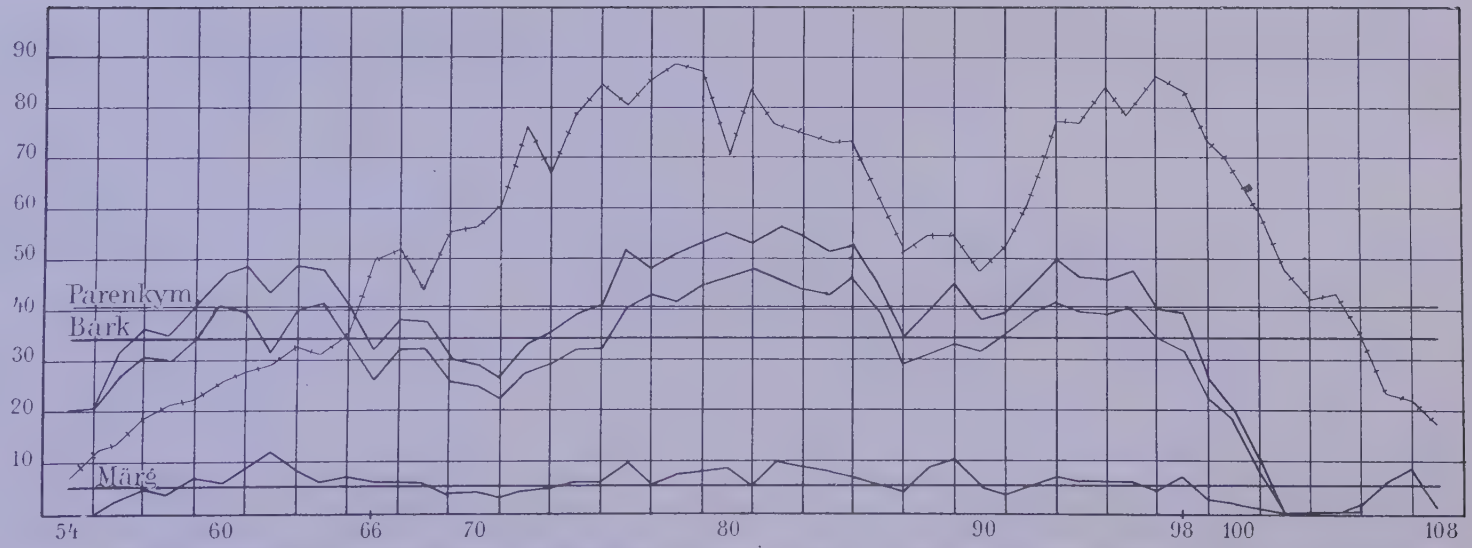
I textfigurerna 1 och 2 äro resultaten af vägningarne för hvarje enskildt snitt grafiskt återgifna. Snitten äro ordnade i följd från vänster till höger. Siffrorna 1—53 i fig. 1 och 54—108 i fig. 2 angifva snittens nummer. De trenne raka linjerna beteckna de enl. rekonstr.-metoden erhållna parenkym-, bark- och märgvärdena i % (volymprocent) af hela thymuskroppen. De kontinuerliga kurvorna angifva mängden af resp. väfnader i hvarje enskildt snitt i %. Den streckade linjen anger vikten i decigram af den ur vaxet utskurna projektionen af hvarje snitt och möjliggör därigenom ett bedömande af snittens storlek. Tabellerna äro sålunda ägnade att belysa snittens växlingar i afseende på storlek och parenkymhalt.

Figur 1.



Grafisk framställning af växlingarne i snittstorlek, parenkym-, bark- och märghalt i *tvärsnittsserien*. Siffrorna 1—53, snittens nummer. Den tvärstreckade linjen, vaxsnittets vikt i decigm. De tre raka linjerna angifva de värden på parenkym, bark och märg, som erhållits för hela thymuskroppen genom rekonstr.-metoden, omräknade i volymprocent. De kontinuerliga kurvorna angifva parenkym-, bark- och märgprocenten i hvarje snitt.

Figur 2.



Grafisk framställning af växlingarne i snittstorlek, parenkym-, bark- och märghalt i *längdsnittserien*. Siffrorna 54—108, snittens nummer. Beteckningen är för öfrigt densamma som i figur 1.

Tvärsnitten ökas nästan kontinuerligt i storlek från det första, som gått genom den kaudala änden af organet, till det sista, som samtidigt är det maximala. Längdsnitten visa två storleksmaxima, tydligen motsvarande de båda thymushornen.

Parenkymprocenten är i bägge serierna minst i de ytligaste snitten, men stiger hastigt till 40 % och håller sig sedan i allmänhet öfver eller omkring detta tal. I *tvärsnittserien* når parenkymvärdet i det 22:dra snittet upp till öfver 40 %, går i det 29:de upp till sitt maximum, 51 %, håller sig sedan mellan 50 % och 40 % utom i snitten 35—39, där parenkymkurvan är nere mellan 40 % och 33 %. I *längdsnittserien* är parenkymkurvan betydligt ojämnare. Maximum ligger i n:r 82 och uppgår till 55.6 %. Bortses från de ytligaste snitten ligger minimum i n:r 71 och utgör 26 %. En jämförelse mellan parenkym- och storlekskurvorna i denna serie visar, att de båda maxima i den senare motsvaras af förhöjningar i parenkymprocenten. I båda serierna visa barken och märgen mot parenkymet svarande växlingar. I en del ytliga snitt finnes ingen märg, bark- och parenkymkurva sammanfalla där.

Vid parenkymvärdesbestämningar torde emellertid af praktiska skäl endast stora öfversiktssnitt komma till användning. Det är därför hufvudsakligen de mediant lagda snitten, som äro af intresse. Säkerligen torde för detta ändamål endast sådana snitt komma i fråga, som äro större än halfva det maximala snittet. Till dessa höra tvärsnitten 27—53, utgörande hälften af tvärsnittserien och representerande i thymuskroppen en sträcka af ungefär 10 mm. Af längdsnitten höra till denna grupp n:r 66—98 (99—102 medräknas ej, såsom varande uppenbara ytsnitt), tillsammans 33 snitt, motsvarande ungefär 12 mm. af thymuskroppens bredd. Det är därför framför allt dessa mera centrala snitt, som jag gjort till föremål för en närmare granskning.

I de ifrågavarande *tvärsnitten* äro gränsvärdena följande:

Maximum af:	Minimum af:	Skillnad mellan max. och min.:
parenk. (n:r 29) — 51 %	parenk. (n:r 38) — 33 %	parenk. — 18 %
bark (n:r 29) — 43.3 %	bark (n:r 38) — 28.7 %	bark — 14.6 %
märg (n:r 27) — 9.2 %.	märg (n:r 35) — 1.8 %.	märg — 7.4 %.

Medelvärdena äro: parenkym 44.3 %, bark 38.3 %, märg 6 %. Parenkymhalten fluktuerar i dessa 27 snitt mellan 51 och 33 %. Efter densamma kunna snitten fördelas i grupper med en skillnad i parenkymmängd af 5 à 7 %. I så fall erhållas af tvärsnitten tre grupper. I dessa utgör parenkymmängden

i 15 snitt 51—45 %
i 6 snitt 45—40 %
i 6 snitt 40—33 %.

Göres motsvarande fördelning efter barkmängden, visar det sig, att denna utgör

i 16 snitt 43.3—38 %
i 7 snitt 38—33 %
i 4 snitt 33—28.7 %.

Märgmängden utgör efter en liknande gruppering

i 9 snitt 9.2—7 %
i 12 snitt 7—4.5 %
i 6 snitt 4.5—1.8 %.

Bland de ifrågavarande 33 *längdsnitten* äro gränsvärdena följande:

Maximum af:	Minimum af:	Skillnad mellan max. och min.:
parenk. (n:r 82) — 55.6 %	parenk. (n:r 71) — 26 %	parenk. — 29.6 %
bark (n:r 81) — 47.9 %	bark (n:r 71) — 22.8 %	bark — 25.1 %
märg (n:r 89) — 10.8 %	märg (n:r 71) — 3.2 %	märg — 7.6 %

Medelvärdena äro: parenkym 42.8 %, bark 36.4 %, märg 6.4 %. Fördelas snitten i grupper, visar det sig att:

parenkymmängden utgör	barkmängden utgör
i 9 snitt 55.5—50 %	i 5 snitt 47.9—44 %
i 5 snitt 50—45 %	i 7 snitt 44—40 %
i 4 snitt 45—40 %	i 4 snitt 40—36 %
i 8 snitt 40—35 %	i 8 snitt 36—32 %
i 5 snitt 35—30 %	i 7 snitt 32—28 %
i 2 snitt 30—26 %	i 2 snitt 28—22.8 %

märgmängden utgör

i 8 snitt 10,8—8 %
i 16 snitt 8—5 %
i 9 snitt 5—3.2 %.

Det kan nu sättas i fråga, om längdsnitten och tvärsnitten äro lika lämpliga att använda vid beräkningar af parenkymvärdet. Jämföras värdena enligt rekonstruktionsmetoden på parenkym-, bark- och märgmängden i hela thymuskroppen resp. 40.5 %, 34.7 % och 5.8 % med medelvärdena för tvärsnitten 44.3 %, 38.3 %, och 6 %, och för längdsnitten 42.8 %, 36.4 % och 6.4 %, visar det sig visserligen, att medeltalen för de senare ligga något närmare dessa. Trots detta måste emellertid tvärsnitten anses vara betydligt förmånligare att lägga till grund för bestämningar af parenkymmängden i organet. Skillnaden mellan maxima och minima är i tvärsnittserien afsevärdt mindre än i längdsnittserien. Den utgör i den förra resp. 18, 14.8 och 7.4 % i den senare 29.6, 25.1 och 7.6 %. Tvärsnitten äro vidare mera likformiga, i mer än hälften af desamma (15 fall af 27) ligger parenkymmängden mellan 51 och 45 %, i mera än $^3/_4$ (21 fall af 27) ligger detsamma mellan 51 och 40 %, under det att af längdsnitten ungefär hälften (18 fall af 33) växlar till parenkymhalten mellan 55.5 och 40 %. Afvikningen från medelvärdena utgör i medeltal i tvärsnittserien för parenkym 4.3 %, bark 3.1 %, märg 1.4 %, i längdsnittserien för parenkym 7.3 %, bark 5.7 %, märg 1.6 %.

Hvilka värden på parenkym, bark och märg torde man i denna thymus sannolikast erhålla, om man utgår från tvärsnitt och använder Laurells formel? Uttages ett af de mera mediant lagda tvärsnitten, synes stor sannolikhet vara, att man påträffar ett, som till 50—41 % utgöres af parenkym, däraf bark 43—36 %, märg 7—5 %. Två tredjedelar af tvärsnitten ligga inom dessa gränser. Beräknas sedan vikten af parenkym, märg och bark efter Laurells formel med ledning af ett eller flera sådana snitt, erhåller man värden, som utgöra

för parenkym	0.821—0.681 gm
för bark	0.705—0.598 gm
för märg	0.116—0.083 gm

Jämföras dessa med de förut omnämnda, efter rekonstruktionsmetoden erhållna värdena, parenkym 0.676 gm, bark 0.578 gm, märg 0.098 gm, visar det sig, att värdena blifvit något för höga, 0.145—0.005 gm för parenkym, 0.127—0.020 gm för bark och intill 0.018 gm för märgen, för hvilken man äfven kan erhålla intill 0.015 gm för lågt värde. I procent af hela thy-

muskroppen blir förhöjningen för parenkym intill 9 %, för bark intill 8 %, för märg intill 1 %. Förklaringen till att parenkymvärdet kommer att blifva för högt, ligger tydligen däri, att den interstitiella substansen förekommer mindre rikligt i de mediana snitten och i stället är anhopad i större mängd i de ytligare, något, som tydligt framgår af parenkymkurvorna i figur 1 och 2.

Beräknas i stället parenkym-, bark- och märgvärdena efter den af Hammar angifna formeln[1], erhållas i stället för samma tvärsnitt, där parenkymet utgör 50—41 %, barken 43—36 % och märgen 7—5 %, följande värden:

parenkym	0.758—0.549 gm
bark	0.712—0.523 gm
märg	0.046—0.026 gm.

Dessa värden äro för parenkymet och barken lika goda som de, hvilka erhållas enligt Laurells formel, för parenkymet i sin helhet till och med något bättre; märgvärdet är däremot sämre och afsevärdt för lågt. Sannolikast är därför, att man i detta fall erhåller ungefär lika goda resultat, hvilkendera formeln man än använder, dock med något företräde för den Laurell'ska, på grund af dess riktigare märgvärde.

För att yttermera möjliggöra en jämförelse mellan de båda beräkningsmetoderna har jag här nedan sammanställt några värden, uttryckta i gm, som man erhåller för denna thymus för några olika tvärsnitt och snittkombinationer vid användning af dessa båda formler.

[1] Af de genom vägningarne af de ur vaxskifvan utskurna märg-, bark- och parenkymområdena erhållna värdena beräknade Hammar de relativa vikterna (g) af thymuskroppens tre komponenter efter följande formel, $g = a\sqrt{a.s}$, där a betyder ett af de genom vägningarne erhållna värdena, s den ifrågavarande specifika vikten (barkens, märgens eller interst. väfnadens). De så erhållna tre värdena omräknas i viktsprocent, hvilka multiplicerade med thymuskroppens absoluta vikt gifva de reducerade vikterna af bark, märg och interst. väfnad.

	Laurells formel.		Hammars formel.	
Maximum i tvärsn.-serien:				
Parenkym . .	0.839	(+ 0.163)[1]	0.780	(+ 0.104)
Bark	0.712	(+ 0.134)	0.726	(+ 0.148)
Märg	0.129	(+ 0.031)	0.073	(— 0.025)
Minimum i tvärsn.-serien:				
Parenkym . .	0.554	(— 0.122)	0.385	(— 0.291)
Bark	0.486	(— 0.092)	0.368	(— 0.219)
Märg	0.030	(— 0.068)	0.006	(— 0.092)
Medeltal i tvärsn.-serien: (centralare snitt)				
Parenkym . .	0.734	(+ 0.068)	0.630	(— 0.046)
Bark	0.634	(+ 0.056)	0.593	(— 0.018)
Märg	0.100	(+ 0.002)	0.037	(— 0.061)
Medeltal af ett maximalt längd- och tvärsn.:				
Parenkym . .	0.816	(+ 0.140)	0.747	(+ 0.071)
Bark	0.696	(+ 0.118)	0.707	(+ 0.129)
Märg	0.120	(+ 0.022)	0.040	(— 0.058)

Af ofvanstående sammanställning framgår, att i vissa fall den ena, i andra fall den andra formeln lämnat bättre resultat; i afseende på märgvärdet tyckes dock Laurells formel vara öfverlägsen, och då därtill kommer, att densamma är enklare att utföra, torde den vara att föredraga.

Som redan förut framhållits, är det vid undersökningar öfver thymuskörteln nödvändigt att utom thymuskroppens vikt — den absoluta thymusvikten — söka bestämma vikten af thymusparenkymet — parenkymvärdet, och af denna orienterande kontrollundersökning har jag fått den uppfattningen, att man i den Hammar'ska metoden med Laurells modifiering i beräkningssättet har en sådan, som fyller alla rimliga anspråk. Vid mina undersökningar har jag också efter densamma beräknat parenkym-, bark- och märgvärdet, men därvid uteslutande begagnat mig af tvärsnitt, två eller flere ur hvarje thymus, då desamma synas vara fördelaktigare än längdsnitt.

[1] Siffrorna inom parentesen angifva skillnaden från det noggrannare värde, som erhållits med rekonstr.-metoden.

1. Försök öfver involutionen.

Redogörelse för försöken.

Det första försöket, som anställdes, omfattade 6 st. kaniner af ungefär 2 månaders ålder och tillhörande tvenne olika kullar. Dessutom uttogs af hvardera kullen ett djur såsom kontrolldjur. Afsiktligt valdes härför individer med relativt låg kroppsvikt. Af kontrolldjuren dödades ett vid försökets början och ett vid dess slut. Bestrålningstid 5 timmar.

Afsikten med detta försök var att utröna, i hvilken utsträckning man genom röntgenbehandlingen kunde få thymus lymfocytfri, något, hvarom Heinekes försök ej lämnade besked. Enligt Heinekes erfarenhet äro i lymfkörtlar och mjälte lymfocyterna förstörda redan efter 24 timmar, men hans försök beträffande thymus tydde på, att processen här går långsammare. Med anledning häraf aflifvades endast ett af djuren under det första dygnet, alla de öfriga under det andra och tredje.

Af försöksdjuren visade sig två stycken, n:r 1 och n:r 5, hafva lefvern starkt angripen af *Coccidium oviforme*, hvarföre man här tvifvelsutan hade att räkna med en före försökets början befintlig, af sjukdomen framkallad accidentell inovolution af thymus. Samma sjukdom fanns i måttlig grad hos de båda djur, som användes som kontrolldjur. Hos dessa senare vägde thymus blott respektive 20 och 36 centigr., under det att väl nutrierade, friska kaniner af motsvarande ålder uppvisa en thymusvikt af omkring 1.7 gm.

Vid sektionen visade sig thymus hos de bestrålade djuren blodrik och betydligt förminskad i storlek. I ett fall nedgick

thymusvikten till 10 centigram. Dessutom iakttogos de af Heineke beskrifna symptomen, en starkt pigmenterad och förminskad mjälte, samt en uppdrifven tunntarm fylld af lättflytande, skummigt innehåll.

Ett djur, n:r 5, själfdog efter 56 timmar, men möjligen ej enbart till följd af bestrålningen, det uppvisade nämligen en invagination på ileum och dessutom rikliga coccidiehärdar i lefvern.

Protokoll öfver serien I.

Sex kaniner, ungefär 2 månader gamla, af 207—483 grams vikt. Bestrålningstid 5 timmar. Aflifvades efter 12.5, 34.5, 40.5, 48, 56, 70.5 timmar, räknadt från bestrålningens början. Då såsom var att vänta, djurens närmare eller aflägsnare läge i förhållande till strålkägians centrum visade sig öfva inflytande på bestrålningens resultat, anges vid hvarje djur bestrålningens ungefärliga intensitet. Två kontrolldjur.

Kontrolldjur I:a. Vikt 245 gr.

Thymus 0.3 gr. Parenkymvärde: 0.188 gr., bark 0.128 gr. (68 %). märg 0.06 gr. (32 %). Märgen synbart förstorad på barkens bekostnad, (coccidier se ofvan!) eljest är organet af normal struktur.

N:r 1. Vikt 307 gr. Intensivt bestrålad. Aflifvad efter 12.5 timmar, räknadt från bestrålningens början. Lefvern angripen af coccidier.

Thymus 0.20 gr. Parenkymvärde 0.06 gr. Lobuli betydligt förtunnade, interlobulär bindväf ödematöst uppluckrad, blodkärl starkt utvidgade. Parenkymet visar ingen uppdelning i märg och bark, utan har öfverallt ett likartadt utseende. Lymfocyterna äro försvunna med undantag af några få enstaka exemplar med degenererad kärna. Här och hvar finnas några starkt färgade kromatinkorn, tydligen rester efter sönderfallna lymfocytkärnor. Parenkymet utgöres af reticulumceller, tämligen protoplasmafattiga och tätt tryckta intill hvarandra. Bland dessa förekomma också former med starkt uppsvälldt, ljust färgadt protoplasma, som uppvisar en tydligt skummig struktur och stundom innehåller diffusa skållor, som vid färgning med hämatoxylin-eosin färgas af eosinet, men framträda föga tydligt, under det att de vid bindväfsfärgning efter Mallorys metod antaga en blåaktig ton. De mest uppsvällda af dessa celler visa ej längre något sammanhang med reticulum, de mindre förändrade stå alltjämt genom utskott i förbindelse med de typiska reticulumcellerna.

En bredvid thymus liggande lymfkörtel är också lymfocytfri. Mesenteriala lymfkörtlar mycket fattiga på lymfocyter: på grund däraf är retiklet mycket tydligt framträdande. Innehålla spridda hopar af starkt färgade kromatinkorn. I processus vermiformis sakna folliklarna lymfocyter. Reticulummaskorna äro nästan tomma och innehålla endast här och hvar enstaka kromatinkorn.

N:r 2. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 207 gr., d. $^{16}/_{9}$ 193 gr. Medelmåttig bestrålningsintensitet. Aflifvad efter 34.5 timmar.

Thymus 0.2 gr. Parenkymvärde 0.105 gr. Lobuli tämligen breda: de centralare delarne kärnrikare än de perifera, alltså omvändt mot normalt. I kantområdet saknas lymfocyter, däremot förekomma, ehuru synnerligen sparsamt, hopar af starkt färgade kromatinkulor och enstaka stora fagocyter innehållande talrika kromatinkorn. Hufvudmassan af cellerna i detta område utgöres af polygonala eller spolformiga reticulumceller af fullkomligt epitelialt utseende. I ett centralt område af lobuli, till utsträckningen något mindre än märgen i normala preparat, finnas talrika oskadade lymfocyter. Reticulumcellerna ha här bibehållit sin greniga beskaffenhet. Inga mitoser ha anträffats.

N:r 3. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 483 gr., d. $^{16}/_{9}$ 493 gr. På grund af läget svagare bestrålad än föregående. Aflifvad efter 40.5 timmar.

Thymus 0.3 gr. Parenkymvärde 0.276 gr. Bark 0.108 (40 %), lymfocytfri bark 0.102 (37 %), märg 0.066 gr. (23 %). (Figur 3, 4 och 7 pl. I). Parenkymet visar sig vid svag förstoring uppdeladt i tre områden, ytterst barken, som är reducerad till fläckar i kantpartierna, mellan hvilka det lymfocytfria området tränger ända ut till den interlobulära bindväfven, så ett luckert byggdt märglikt område, som uppenbarligen motsvarar den genom bestrålningen lymfocytbefriade delen af barken, och allra innerst ett kompaktare parti, omgifvande de Hassalska kropparne, den före bestrålningen befintliga märgen. Här och hvar i väfnaden förekomma stora cystor (Figur 3 sequ.) innehållande fria eller med väggen ännu sammanhängande afsequestrerade väfnadspartier. (Figur 4).

Barkpartierna äro alldeles öfversållade med starkt färgade kromatinkulor, de största något mindre än en lymfocytkärna, de minsta blott 1 eller 2 μ i diameter. Några oskadade lymfocyter förekomma knappast. Kromatinkulorna ligga dels fria i retiklets maskor, dels inneslutna i fagocyter, (Figur 7), som genom alla öfvergångar visa sig vara omvandlade reticulumceller. En del fagocyter ha antagit rund form och förlorat sitt sammanhang med cellerna i närheten samt ligga fria i förstorade reticulummaskor. Tomma rundade maskor af ungefär en sådan cells storlek förekomma talrikt på gränsen mellan märg och bark, men äfven inne i barken. Stundom innehålla de reticulumkärnor, omgifna af tunna diffust korniga protoplasmastråk jämte kromatinkulor — rester af döda reticulumceller. Maskorna synas alltså uppkomma genom sönderfall af dylika celler.

Närmast barken äro reticulumcellerna af en spenslig, grenig typ, bildande ett tydligt nätverk, längre in mot centrum blifva de protoplasmarikare och ligga tätt tryckta intill hvarandra. Märgen är fri från fagocyter och kärnfragment. Runda uppsvällda celler med fint vacuoliseradt protoplasma förekomma spridda öfverallt i parenkymet.

Cystor med sequestrar förekomma både i märg och bark (Figur 3 och 4); vissa af dem äro i preparaten tydligt synliga redan med blotta ögat. De begränsas vanligen af ett par lager reticulumceller, som äro

fria från kärnfragment och tämligen protoplasmarika. Cellerna ifråga ligga tätt tryckta intill hvarandra och ha ej sällan kubisk eller cylindrisk form. Cystväggens kontur är skarp in mot lumen, utåt öfvergår den så småningom i retiklet. Sequestrarne utfylla stundom cystan blott till hälften, stundom helt och hållet och utgöras af reticulumceller och massor af kromatinkulor samt enstaka röda blodkroppar. Äfven smärre Hassals kroppar förekomma i deras inre (Figur 4 H. K.), ett fynd, som visar hän på, att innehållet i lumen uppstått genom afsequestrering af parenkymområden, ej genom sekundär invandring af celler in i lumen.

Nr 4. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 302 gr., d. $^{17}/_{9}$ 300 gr. Intensivt bestrålad. Aflifvad efter 48 timmar.

Thymus 0.2 gr. Parenkymvärde 0.087 gr. Lobuli breda, kärl starkt blodfyllda. Lymfocyter, kärnfragment och fagocyter äro fullständigt försvunna. Parenkymet har ett olika utseende i perifera och centrala delar. Randpartierna ha ett genomskinligare utseende än de centrala delarna, som äro mera kompakta. De förra synas motsvara barkens, de senare märgens områden före bestrålningen. I den perifera zonen ha reticulumcellerna fullständigt förlorat sin greniga karaktär och visa sig här såsom sfäriska protoplasmarika celler med kärnan liggande perifert och med fint vacuoliseradt, svagt tingibelt protoplasma. På sina ställen ligga de fria i kapillärnätets maskor utan att ens beröra hvarandra. En stor del af dem visa tecken på en pågående degeneration, nämligen en blek, sönderfallande kärna samt stora vakuoler i protoplasmat. Bilder af i sönderfall stadda celler förekomma också. — I de centralare delarna äro cellerna spolformiga och försedda med mörkare protoplasma samt ligga tätt tryckta intill hvarandra. Mera uppsvällda former förekomma emellertid äfven här. — Hassals kroppar äro ovanligt stora. Centrum af desamma utgöras af hyalina nekrotiska massor, hvilka ej innehålla några kärnor. Äfven de yttre lagren i desamma visa tecken på hyalin omvandling, ehuru de särskilda cellerna där kunna tydligt urskiljas. Kärnorna äro emellertid bleka.

Nr 5. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 289 gr., d. $^{16}/_{9}$ 297 gr., d. $^{17}/_{9}$ 275 gr. Svagare bestrålad än föregående. Självdog efter 56 timmar. Vid sektionen påträffades en invagination på tunntarmen och dessutom var lefvern starkt angripen af coccidier.

Thymus 0.2 gr. Parenkymvärde 0.066 gr. Lobuli starkt förtunnade, bindväfven ödematöst uppluckrad. Parenkymet har genomgående ett ganska likartadt utseende. Lymfocyter, kärnfragment och fagocyter saknas. Thymusväfnaden utgöres af tätt hopträngda reticulumceller med epitellik anordning och af spolformig till polygonal, protoplasmafattig typ. Uppsvällda former förekomma också, fast sparsamt. Luckor mellan cellerna finnas på sina ställen, men äro reducerade till smala springor; hvarföre väfnaden äfven här gör ett kompakt intryck. Lobuli äro skarpt afgränsade från den omgifvande bindväfven, inne i desamma finnes rikligt med bindväf längs efter kärlen.

Detta stadium öfverensstämmer nära med n:r 1 i samma serie.

De mesenteriala lymfkörtlarna visa inga kärnfragment, men däremot finnas lymfocyter, ehuru mycket fåtaliga. I barken finnas epiteloida celler anordnade i koncentriska hopar.

N:r 6. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 317 gr., d. $^{16}/_{9}$ 311 gr., d. $^{18}/_{9}$ 308 gr. Intensivt bestrålad. Aflifvad efter 70.5 timmar. Sektionen visade mjälten starkt pigmenterad och förminskad i storlek. Tarmen uppdrifven af ett skummigt, lätt flytande slem.

Thymus 0.1 gr. Parenkymvärde 0.023 gr. Lobuli mycket starkt förtunnade, liggande i en riklig interlobulär bindväf, som på gränsen mot parenkymet är förtätad och skickar in grofva stråk i detsamma. (Figur 12 pl. II). Artärer, vener och kapillärer starkt blodfyllda. Parenkymet visar ingen skillnad mellan märg och bark eller desamma motsvarande områden. Väfnaden är fri från lymfocyter och kärnfragment. I kantpartierna ligga protoplasmafattiga celler med väl färgbar och oskadad kärna, mellan hvilka de fasta bindväfsstråken från den interlobulära bindväfven skjuta in. Cellerna ifråga synas vara bindväfsceller tillhörande kärl och kärlskidor. De mest involverade lobuli innehålla nästan uteslutande dylika protoplasmafattiga element.

Här och hvar finnas grupper af ljust färgade protoplasmarika celler. Dessa ligga i lobulis centrum och synas vara, hvad som återstår af retiklet. Cellerna äro rundade eller polygonala och skarpt begränsade från hvarandra. Kärnan ligger perifert och protoplasmat är genomskinligt och fint vacuoliseradt. Hassals kroppar mycket sparsamt förekommande. De som finnas innehålla endast hyalint omvandlade celler.

Kontrolldjur I:b. Aflifvadt samtidigt med n:r 6. Vikt d. $^{15}/_{9}$ 376 gr., d. $^{18}/_{9}$ 396 gr.

Thymus 0.36 gr. Parenkymvärde 0.227 gr. däraf bark 0.155 gr. (68 %), märg 0.072 gr.(32 %). Märgen utvidgad på barkens bekostnad. Eljest intet anmärkningsvärdt.

Såsom af försöksprotokollen framgår, visade djuren i denna serie icke ett regelbundet förhållande mellan graden af thymusförändringarne och den tid, som fått förflyta mellan bestrålningen och djurets dödande. Orsaken härtill synes i första hand vara att söka i två omständigheter; dels djurets nutritionstillstånd vid försökets början: där en accidentell involution genom coccidiesjukdomen redan förut hade inträdt, där blefvo de af bestrålningen framkallade verkningarna uppenbarligen särskildt höggradiga; dels djurens läge inom strålkäglan vid bestrålningen: ett mera periferiskt läge visade sig förbundet med en mindre markerad röntgenverkan. Af dessa försök framgick emellertid, att verkligen i stort sedt alla lymfocyter kunde ut-

rotas från thymus, att därefter parenkymet antager ett utprägladt epitelialt utseende, och slutligen, att också ett sönderfall af reticulumceller äger rum. Ett försöksdjur n:r 3, som på grund af sitt läge blifvit svagare bestråladt, gaf ett stadium, där det ännu fanns kärnfragment kvar, till stor del inneslutna i reticulumceller, hvilka sålunda visa sig äga fagocytär förmåga gentemot cellresterna och därvid kunna ansvälla till rundade former och förlora sitt sammanhang med närliggande reticulumceller. Äfven anträffades här bilder, hvilka gåfvo vid handen, att under processens gång en sequesterbildning kunde komma till stånd. (Figur 3 och 4.)

Djuret n:r 2 uppvisade en infiltration af lymfocyter i märgen, under det att väfnaden för öfrigt var fri från lymfoida celler och hade antagit en epitelial struktur, ett egendomligt förhållande, som till sin förklaring påkallade ytterligare försök.

Hos allesammans, utom möjligen n:r 3, var lymfocytsönderfallet fullt afslutadt. För att kunna få belysning af processens tidigare skeden kräfdes följaktligen ytterligare försök. Med tanken härpå anordnades nästa serie.

Protokoll öfver serien II.

Fem ungefär 6 veckor gamla kaniner, tillhörande en och samma kull. Kroppsvikt växlande mellan 225 och 287 gr. Bestrålades samtidigt uppspända på ett bräde, n:r 1 i 3 timmar, de öfriga i 5 timmar, och aflifvades efter $3^1/_2$—16 timmar, räknadt från bestrålningens början. Inga kontrolldjur uttogos.

N:r 1. Vikt d. $^{20}/_3$ 260 gr., d. $^{21}/_3$ 264 gr. Bestrålad d. $^{21}/_3$ i 3 timmar, aflifvad $3^1/_2$ timme efter bestrålningens början.

Thymus 0.42 gr. Parenkymvärde 0.376 gr., däraf bark. 0.289 (77 %) gr., märg 0.087 (23 %) gr. Lobuli af normal form och storlek, med väl markerad skillnad mellan märg och bark — båda områdena af i hufvudsak normalt utseende. Artärer och vener utvidgade och blodfyllda. I såväl märg som bark visa flertalet lymfocyter normalt utseende med tydligt kromatinnät och kärnmembran. Här och hvar ligga emellertid både i märg och bark små grupper af mycket starkt färgbara kromatinkulor af samma storlek som lymfocytkärnorna eller mindre och af en fullständigt homogen och strukturlös beskaffenhet. En del af lymfocytkärnorna visa tydliga tecken på begynnande omvandling till dylika kromatinkulor, i det att i desamma uppträda starkt tingibla fläckar, som kunna omfatta större delen af kärnan, under det att återstoden visar vanlig kärnstruktur. Äfven mera cirkumskripta kromatinstafvar, korn och skållor af oregelbunden form förekomma, men sparsamt. Kärnfrag-

menten ligga merendels fria i väfnaden, men särskildt i märgen kunna äfven sådana iakttagas inneslutna i reticulumceller. Hassals kroppar små och fåtaliga.

N:r 2. Vikt d. $^{20}/_{3}$ 263 gr., d. $^{21}/_{3}$ 287 gr. Bestrålad i 5 timmar, aflifvad $5^{1}/_{2}$ timme efter bestrålningens början.

Thymus 0.56 gr. Parenkymvärde 0.470 gr., däraf bark 0.397 (84 %) gr., märg 0.073 (16 %) gr. Märg och bark väl skillda. Barken alldeles öfversållad med kromatinkulor och kromatinskållor. Dessa ligga inbäddade i en massa af protoplasmats färgbarhet, i hvilken öfverallt finnas regelbundna celluckor. Preparaten gifva det intrycket, att detritusmassorna ligga fastklibbade vid reticulummaskornas väggar, under det att centrum af maskan är fritt. Kärnfragmenten äro af växlande storlek och färgbarhet, det stora flertalet starkt basofila och af rund form. (Figur 2 pl. I). Öfverallt i barken finnas talrika oskadade lymfocyter. I märgen ligga kärnfragment öfverallt kringströdda, delvis fria mellan reticulumcellerna, men till större delen inneslutna i fagocyter, hvilka med protoplasmautskott sammanhänga med reticulumcellerna i närheten. Fagocyterna innehålla en eller flere kärnor af retiklets typ och äro alldeles fullproppade med kromatinkulor, som tyckas förlora sin basofili och så småningom antaga en eosinofil beskaffenhet, samtidigt med att de erhålla en mindre skarp begränsning. Några oskadade lymfocyter påträffas ej i märgen, däremot finnas små, greniga celler med mörkfärgade kärnor, tydligen reticulumceller af det mindre slaget (Hammar 1905) och dessa visa inga förändringar. Maskorna i märgretiklet äro merendels tomma och framträda därför tydligt.

N:r 3. Vikt d. $^{20}/_{3}$ 239 gr., d. $^{21}/_{3}$ 238 gr. Bestrålad 5 timmar, aflifvad efter $8^{1}/_{2}$ timme.

Thymus 0.55 gr. Parenkymvärde 0.488 gr., däraf bark 0.398 (81 %) gr., märg 0.090 (19 %) gr. Ingen påtaglig ändring i lobulis form och storlek. Kärl blodfyllda. Interlobulär bindväf ödematöst uppsvälld. I vissa lobuli synes märgen vara betydligt förökad på barkens bekostnad. På sådana ställen synes den senare ej innehålla några intakta lymfocytkärnor utan endast lymfocytdetritus, samt uppvisar talrika tomma reticulummaskor. I andra lobuli är barkpartiet mäktigare, visar inga celluckor och innehåller ett stort antal intakta lymfocyter utom de ytterst talrika kärnfragmenten. I märgen finnas på sina ställen fria kärnfragment jämte stora afrundade fagocyter. På vissa områden saknas lymfocytresterna, och där ligga reticulumcellerna tätt trängda intill hvarandra utan luckor. På det hela taget har märgen ett kompaktare utseende än i föregående fall. Kromatinkulor förekomma äfven sparsamt i springorna i den interlobulära bindväfven.

N:r 4. Vikt d. $^{20}/_{3}$ 247 gr., d. $^{21}/_{3}$ 245 gr. Bestrålad i 5 timmar, aflifvad efter 11 timmar.

Thymus 0.38 gr. Parenkymvärde 0.332 gr., däraf bark 0.251 (75 %) gr., märg 0.081 (25 %) gr. (Figur 1 och 5 pl. I). Gränsen mellan märg och bark mindre skarp. I barken ligga kärnfragment i stora hopar, som minskas i antal och storlek mot märgen. (Figur 1.) Tomma reticulummaskor talrika, särskildt på gränsen mellan märg och bark. Här och hvar finnas ännu kvar små grupper af orörda lymfocyter. I vissa lobuli ha i barken stora väfnadspartier lösgjorts från sitt sammanhang med den öfriga väfnaden och ligga såsom sequestrar fria i stora och väl begränsade håligheter. Sequestrarne äro af den storleken, att de i preparaten äro nätt och jämt synliga för blotta ögat, och innesluta jämte kärnfragment äfven reticulumkärnor. Hela det afsequestrerade partiet bildar emellertid en enda kornig, kärnförande massa utan tydligt urskiljbara cellgränser. Det kan äga ungefär samma utseende, som barken för öfrigt, men saknar tomma reticulummaskor samt är af betydligt kompaktare beskaffenhet. Märgen innehåller jämte kärnfragment talrika stora fagocyter. (Figur 5.) — I kärlen, som äro starkt blodfyllda, finnas enstaka polynukleära och polymorfkärniga leukocyter, hvilka ej visa några degenerativa förändringar. Hassals kroppar visa intet anmärkningsvärdt.

Nr 5. Vikt d. $^{20}/_{3}$ 225 gr., d. $^{21}/_{3}$ 233 gr. Bestrålad i 5 timmar, aflifvad efter 16 timmar.

Thymus 0.35 gr. Parenkymvärde 0.313 gr., däraf bark 0.198 (63 %) gr., märg 0.115 (37 %) gr. Skarp gräns mellan märg och bark. Barken fri från intakta lymfocyter, men alldeles öfversållad med kromatinskållor, den visar samma detrituslika utseende som i föregående preparat. Sequesterbildningar förekomma äfven här. — Märgen är fri från lymfocyter och fria kärnfragment, men innehåller på gränsen mot barken en stor mängd fagocyter af ansenlig storlek, under det att sådana saknas i de centralare delarne. Reticulumcellerna äro protoplasmarika, stjärn- eller spolformiga och ligga tätt tryckta intill hvarandra. Här och hvar finnas öppna maskor mellan cellerna, men af ringa storlek. Hassals kroppar visa intet anmärkningsvärdt. En del mångkärniga jätteceller af samma typ, som normalt finnas i thymus, visa sig äfven innehålla talrika kromatinkorn.

Denna försöksserie visar en fortlöpande följd af bilder belysande lymfocytsönderfallet. Redan $^{1}/_{2}$ timme efter det, att bestrålning i 3 timmar ägt rum, visar sig förstöringsprocessen hafva begynt, och efter 16 timmar, räknadt från bestrålningens början, tyckas alla lymfocyterna befinna sig i afgjordt sönderfall. Resorptionen af sönderfallsprodukterna synes efter föregående serie att döma afslutas ungefär 40 till 50 timmar efter bestrålningens begynnande.

Af de efterföljande försöksserierna lämnas redan här redogörelse för en, serien V, då densamma lämnar en del bilder, som äro ägnade att ytterligare belysa involutionsförloppet.

Denna serie anordnades närmast i syfte att utröna, om och när en regeneration af organet vore att förvänta efter en involution så höggradig, att alla lymfocyterna försvunnit ur parenkymet. För den skull dödades det första försöksdjuret efter 2 dagar, den tid, då enligt den vid de tidigare försöken vunna erfarenheten involutionen medfört lymfocyternas försvinnande. Detta visade sig här äfven vara fallet. Det andra försöksdjuret behölls vid lif i 5 dagar efter bestrålningen. Det tredje själfdog 10 dagar därefter.

Protokoll öfver serien V.

Serien omfattade en kull af 5 stycken, 1 månad gamla kaniner, däraf tvenne kontrolldjur. På de trenne andra bestrålades brösttrakten i 5 timmar, den öfriga delen af kroppen skyddades med blyplåt. Rörmaterial: ett nytt Bauerrör (hårdhetsgrad vid försökets början 3 W) och tvenne äldre, mycket begagnade rör (hårdhetsgrad 5—6 W). Af kontrolldjuren aflifvades ett, V:a, vid försökets början samtidigt med n:r 1, det andra dödades ej, utan vägdes blott dagligen för att användas såsom kontroll på tillväxten.

Serien V.

De dagliga förändringarne i kroppsvikt från bestrålningsdagen till djurets aflifvande, tillväxten i vikt under försöket, thymusvikt, parenkymvärde och mjältvikt i gram.

Djurets nummer	Kroppsvikt											Tillväxt	Thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Anm.
	Bestrdagen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10					
V:a	297	310	320									+23	0.69	0.485	0.22	Kontr. dj.
n:r 1	295	285	287									− 8	0.20	0.161	0.18	
n:r 2	340	337	315	312	314	310						−30	0.07	0.033	0.17	Själfdog.
n:r 3	372	373	357	346	341	335	325	316	310	285	280	−92	0.08	0.025	0.15	Kontr. dj.
V:b	385	387	392	390	395	400	425	425	445	450	457	+72	—	—	—	Dödades ej.

Kontrolldjur V:a. Vikt 297—320 gr.

Thymus 0.69 gr. Parenkymvärde 0.485 gr., däraf bark 0.344 (71 %) gr., märg 0.141 (29 %) gr. Thymusparenkymet af normalt utseende.

N:r 1. Vikt 295—287 gr. Aflifvad efter 49 timmar.

Thymus 0.2 gr. Parenkymvärde 0.161 gr. (Figur 10 och 11 pl. II). Lobuli breda. Vid svagare förstoring visar sig parenkymet tydligt upp-

deladt i ett luckrare byggt periferiskt område, till storlek och utsträckning motsvarande barken, och ett kompaktare centrum. (Fig. 10.) Väfnaden är fri från lymfocyter och kärnfragment; i en sequestercysta finnas dock ännu basofila kromatinkulor, dels fria, dels inneslutna i fagocyter. (Figur 11.)

Ytterst på gränsen mot bindväfven ha reticulumcellerna slutit sig samman till ett tydligt randskikt af ett eller flere lager tätt hopträngda kubiska eller cylindriska celler med den vanligen ovala kärnan liggande antingen radiärt eller i tangentens riktning. (Fig. 10 och 11.) Innanför randskiktet är väfnaden luckrare, innehåller dels greniga celler, hvilka bilda ett tydligt nätverk, och dels relativt fåtaliga, degenererade, uppsvällda cellformer. Äfven rester af sönderfallna dylika celler förekomma. — I de centralare delarne ligga cellerna tätare tryckta intill hvarandra, inga celluckor finnas och ej heller några uppsvällda cellformer. — Hassals kroppar innehålla mängder af delvis sönderfallna större leukocyter.

En alldeles invid thymusparenkymet liggande, i preparaten befintlig, mediastinal lymfkörtel har ett i det hela normalt utseende, med talrika oskadade lymfocyter och rikliga mitoser samt är tydligen redan i det närmaste regenererad.

N:r 2. Vikt 340—310 gr. Aflifvad efter 5 dygn.

Thymus 0.07 gr. Parenkymvärde 0.033 gr. Lobuli starkt afsmalnade, alltigenom epiteliala. Parenkymet fritt från kärnfragment. I de centrala delarne af lobuli ligga fåtaliga lymfocyter, en del ligga också i de därstädes befintliga lymfkärlen. Bland reticulumcellerna förekomma mycket talrika degenererade former. Inga mitoser finnas vare sig i lymfocyter eller reticulumceller. — En antydan till ett något förtätadt parti i centrum finnes äfven här, däremot ej något utprägladt randskikt.

N:r 3. Vikt 372—280 gr. Självdog efter 10 dagar. Dagaanteckningar: D. $^{22}/_{9}$ 06 bestrålad i 5 timmar. D. $^{28}/_{9}$: Håret på bröst och rygg börjar falla af. Djuret ännu ganska lifligt. D. $^{1}/_{10}$: Hela öfre delen af bålen alldeles kal. Djuret matt och orörligt. Äter ej. D. $^{2}/_{10}$: Djuret anträffades dödt.

Thymus 0.08 gr. Parenkymvärde 0.025 gr. Lobuli till ytterlighet förtunnade, innehålla inga lymfocyter eller lymfocytrester utan blott fåtaliga, mycket degenererade reticulumceller och rester efter sönderfallna dylika. Cellerna i fråga äro af sfärisk form, ibland af betydande storlek och ligga fria, ofta på rätt stort afstånd ifrån hvarandra. Protoplasmat uppvisar den i röntgendegenererade reticulumceller vanliga finvakuoliserade strukturen men innehåller dessutom ofta större håligheter i sitt inre. Kärnan ligger nästan alltid i kantläge och är ofta pyknotiskt förändrad samt saknar mångenstädes tydlig kärnstruktur. Inga mitoser finnas. Mellan de sönderfallande cellerna finnas talrika bindväfsstråk tillhörande kärlnätet. Blott få Hassals kroppar finnas, och dessa synas vara starkt hyaliniserade, deras celler sakna kärnor. Ofta ligga de hyaliniserade

cellgrupperna fria, liksom i små cystor, omkring hvilka de minst förändrade reticulumcellerna befinna sig. — Polymorfkärniga leukocyter förekomma här och hvar i parenkymet.

Förekomsten af enstaka intakta lymfocyter i lymfkärl och parenkym i thymus hos försöksdjuret n:r 2 saknar ej intresse; möjligheten af en begynnande regeneration låter sig ej utesluta, men då det sista djuret i serien ej lämnade något stöd för antagandet af en regenerativ process, måste fallet i och för sig anses tvifvelaktigt. Jag återkommer till detta fall i belysningen af de under regenerationen anförda försöken och skall då vidare diskutera detsamma.

Sammanfattning af försöken öfver involutionen.

Sammanställas de vid de nu anförda försöksserierna erhållna uppgifterna på thymus- och mjältvikt samt kroppsvikten på bestrålningsdagen och ökningen eller minskningen i kroppsvikt under den tid, som förflutit mellan bestrålningens början och djurets död, erhålles följande tabellariska öfversikt.

Öfversikt öfver kroppsvikt, thymusvikt, parenkymvärde och mjältvikt hos försöksdjuren tillhörande ser. I, II och V.

Djurets nummer	Bestrålningstid	Tidpunkt, då djuret aflifvades, räknadt fr. bestrål. början	Kroppsvikt bestrålningsdagen	Tillväxt	Thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Anmärkningar
I:a	Kontr. dj.		245	—	0.30	0.188	0.30	Coccidier
I:b	»		376	+ 20	0.34	0.227	0.32	Coccidier
V:a	»		297	+ 23	0.69	0.485	0.22	
II:1	3 tim.	3 ½ tim.	264	—	0.42	0.376	0.20	
II:2	5 tim.	5 ½ tim.	287	—	0.56	0.470	0.20	
II:3	»	8 ½ tim	238	—	0.55	0.488	0.40	
II:4	»	11 tim.	245	—	0.38	0.332	0.30	
I:1	»	12 ½ tim.	307	—	0.20	0.06	0.30	Coccidier
II:5	»	16 tim.	225	+ 8	0.35	0.313	0.22	
I:2	»	34 ½ tim.	207	— 14	0.20	0.105	0.20	
I:3	»	40 ½ tim.	483	+ 10	0.30	0.276	0.30	Svagt bestrålad
I:4	»	48 tim.	302	— 2	0.20	0.087	0.20	
V:1	»	49 tim.	295	— 8	0 20	0.161	0.18	Partiell bestrålning
I:5	»	56 tim	289	— 14	0.20	0.066	0.20	Coccidier. Svagt bestr.
I:6	»	70 ½ tim.	317	— 9	0.10	0.023	0.20	
V:2	»	5 dagar	340	— 30	0.07	0.033	0.17	Partiell bestrålning
V:3	»	10 dagar	372	— 92	0.08	0.025	0.15	Partiell bestrålning

Af de anförda tre försöksserierna framgår, att 5 timmars bestrålning hos unga kaniner (1—2 månader gamla) framkallar sjukliga processer, som sluta med djurets död inom de närmaste veckorna, och som visar sig i en stadigt fortskridande minskning i kroppsvikten. Hos försöksdjuret n:r 3 i ser. V uppgick minskningen efter 10 dagar till 92 gr. (27 %), en siffra, som måste anses så mycket mera betydande, som djuren vid denna tid annars befinna sig i en hastig tillväxt. Ett kontrolldjur af samma kull n:r V:b ökade under samma tid med 72 gr. (19.1 %).

Mjälten visar en nedsättning i vikt från 0.30 och 0.22 gr. hos kontrolldjuren I:a, I:b och V:a till 0.15 gr. hos försöksdjuret V:3.

Det organ, som med hänsyn till vikten visar sig mest påverkadt af bestrålningen, är emellertid utan gensaga thymus. Redan efter 2 dagar (V: 1) är thymusvikten nedsatt till mindre än en tredjedel, och efter 5 dagar utgör den blott en tiondel af kontrolldjurets. Vi ha alltså här att göra med en synnerligen hastigt försiggående och grundlig involution af thymus.

Involutionen inledes med en snabbt framskridande pyknotisk förstöring af lymfocyterna, hvilken redan efter $3^1/_2$ timme är i full gång. Denna yttrar sig däri, att i kärnan uppträda starkt färgade fläckar, hvilka allt mera förstoras, sammanflyta med hvarandra och slutligen omfatta hela kärnan, utplånande all normal kärnstruktur, och därigenom omvandlande densamma till en starkt basofil, strukturlös kromatinkula. (Figur 2). Till att börja med är denna af ungefär samma storlek som lymfocytkärnorna, sedermera sönderfaller den i mindre kulor och korn, vanligen af rund form. Kromatinkulorna synas vara af mjuk beskaffenhet, de visa sig nämligen ej sällan inbuktade eller afplattade genom trycket af bredvid liggande, oskadade lymfocyter. Större klumpar, som synas uppkomna genom sammanbakning af flere, låta sig äfven iakttagas.

Lymfocyternas afdöende börjar fläckvis, samtidigt i märg och bark. Mellan de hopar af kärnfragment, som så uppkomma, ligga först talrika intakta lymfocyter. Dessas mängd förminskas emellertid alltmer, och hos ett djur, ser. II n:r 5, aflifvadt efter 16 timmar, kunna några oskadade sådana ej mera påträffas, under det att barken är alldeles öfversållad med kärnfragment.

Ur märgen försvinna de oskadade lymfocyterna tidigare. (I ser. II n:r 2 redan efter $5^1/_2$ timme.)

Kärnresterna ligga ursprungligen fria i retiklets maskor, men redan på det tidigaste stadiet, efter $3^1/_2$ timme, kunna enstaka sådana iakttagas inneslutna i reticulumceller, hvilka alltså här visa fagocytära egenskaper. Allt eftersom kärnsönderfallet fortskrider, tilltaga dessa fagocyter i mängd och storlek. (Fig. 5, 6 a och b, 7). Först bibehålla de sin greniga form, men ju mera kromatinkulor de upptaga, desto mera uppsvällda och afrundade blifva de. Slutligen förlora de sina förbindelser med cellerna i närheten och ligga då fria i en lucka i retiklet såsom stora sfäriska celler, alldeles fullproppade med kärnfragment. Fagocyterna äro försedda med en eller flera kärnor — ibland öfver 10 — af vanlig, stor, oval och relativt kromatinfattig reticulumtyp. Protoplasmat är stundom blott i en del af cellen genomsatt med kromatinkorn, under det att den öfriga delen är af en genomskinlig fint vakuoliserad beskaffenhet; i periferien är det vanligen förtätadt till ett något tjockare ytlager, i hvilket kärnan eller kärnorna ligga.

På gränsen mellan bark och märg äro fagocyterna störst och lättast att iakttaga. I barken bortskymmas de ofta af de massor kärnfragment, som här äro anhopade. I de centralare delarne af märgen finnas fagocyter talrikt under de första timmarne, men uppnå aldrig någon mera betydande storlek och bibehålla vanligen sin greniga form; efter cirka 10 timmar kunna ej några kärnfragment här iakttagas inom reticulumcellerna, utan dessa ha återtagit sitt ursprungliga utseende.

Hvarken de celler, som bilda Hassals kroppar, eller de mera enstaka liggande, normalt hypertrofierade märgcellerna, de s. k. encelliga Hassalska kropparne, deltaga i fagocytosen, under det att de understundom normalt förekommande mångkärniga jättecellerna kunna förete massor af kromatinkorn i sitt inre.

Inom fagocyterna förlora kärnfragmenten sin starka basofila beskaffenhet och antaga efter hand eosinofil färgbarhet. (Figur 6 a.) Samtidigt härmed blir deras kontur suddigare, och de framträda allt mindre tydligt gentemot protoplasmat. Slutligen kan det stora flertalet ej alls iakttagas, och fagocyten är då omvandlad till en stor cell med genomskinlig cellkropp, i hvilken möjligen något enstaka kromatinkorn ligger inneslutet.

Den öfvervägande mängden lymfocytrester synes på detta sätt upplösas genom intracellulär digestion i parenkymet.

Efter bilderna hos försöksdjuret ser. II n:r 3 att döma, där fria kromatinkorn anträffades äfven i den omgifvande bindväfvens springor, kan man ej alldeles utesluta, att en utförsel af sönderfallsprodukterna ur parenkymet kan komma till stånd; möjligt är dock, att det här blott handlat om ett lokalt sönderfall af lymfocyter, som redan vid bestrålningstillfället befunnit sig i bindväfven.

Mycket ofta påträffas fagocyter stadda i sönderfall. Kärnan är då mer eller mindre deformerad, och omkring densamma ligga finkorniga diffusa massor, tydligen rester af protoplasmat, stundom ännu inneslutande några basofila kromatinkorn. I ett enda fall, ser. I n:r 1, har en stor fagocyt, innehållande 6 st. reticulumkärnor och ett stort antal kromatinkulor anträffats liggande fri i ett lymfkärl, eljes äro ej några tecken på en utförsel af fagocyter iakttagna. Troligen sönderfalla de större formerna, under det att de mindre efter lymfocytresternas upplösning kvarstå såsom mer eller mindre protoplasmarika, spolformiga eller polygonala celler.

Såsom tomrum, uppkomna genom fagocyternas och lymfocyternas sönderfall, äro väl de stora celluckor att betrakta, som i många fall uppträda i barken och på gränsen mellan denna och märgen (I: 3, II: 3, II 4 m. fl.). Desamma äro ofta af en tämligen betydande storlek — som en ordinär fettcell eller större — runda till formen och begränsas af fina spensliga reticulumceller. Ofta innehålla de en stor, fritt liggande fagocyt eller rester af en sådan.

Utom dessa förekomma i flere fall (I: 3, II: 4, II: 5. Fig. 3, 4 och 11) håligheter af betydligt större dimensioner — i allmänhet äro de synliga i preparatet redan med blotta ögat eller vid loupförstoring — innehållande afsequestrerade väfnadspartier.

Sequestrarne äro i tidigare stadier omgifna af en ring af runda celluckor, liknande de nyss beskrifna. Härigenom blifva deras cellulära förbindelser med det öfriga parenkymet i hög grad reducerade i antal, och på senare stadier lösas allt flera celluckorna sammanflyta, och sequestern kommer slutligen att ligga fri i en stor cysta.

Till att börja med utgöres det sålunda afskilda partiet af en stor, sammanhängande, jämförelsevis kompakt massa af samma

beståndsdelar som det omgifvande parenkymet, nämligen reticulumceller, fagocyter, stundom någon mindre Hassals kropp och framför allt rikliga mängder af kärnfragment. (Figur 11). Äfvenledes förekomma i cystan röda blodkroppar, ett tecken på att sequesterbildningen åtföljes af blodextravasat.

På ett mera framskridet stadium äro sequestrarne förminskade i storlek och utfylla blott delvis cystorna. Kärnfragmenten äro ej så talrika, och till de öfriga beståndsdelarna komma här korniga detritusmassor af sönderfallande reticulumceller. (Figur 3). I det sista stadiet där sequestercystor anträffats (ser. IV: 2. Se försök öfver regenerationen!) innehålla desamma ännu basofila kärnfragment, delvis inneslutna i fritt liggande runda fagocyter, vidare också runda protoplasmatiska celler, hvilka utgöra de degenererade resterna af retiklet i det afsequestrerade väfnadspartiet.

Cystornas väggar bildas af reticulumceller, som i tidigare stadier innehålla talrika kromatinkulor, men hvilka sedermera äro fria från sådana och då ligga tätt tryckta intill hvarandra såsom spolformiga eller på sina ställen kubiska till cylinderformade celler. In mot lumen bildar i senare fallet cystväggen en jämn och skarp kontur, under det att den utåt omärkligt öfvergår i retiklet.

Sequestrar äro förut blott beskrifna från åldersinvolutionen i thymus förnämligast af hund och vissa fågelarter. (Hammar 1905).

Upplösningen af celldetritus följer sålunda lymfocytsönderfallet tätt i spåren. Inom fagocyterna går upplösningen af kärnfragmenten hastigare än i cystorna. Ser. V n:r 1 och ser. IV n:r 2 (Se regenerationen!) visa stadier, där väfnaden är alldeles fri från kärnfragment, under det att därstädes befintliga sequestercystor ännu innehålla starkt basofila sådana. (Figur 11). Detta kan möjligen tydas såsom ett bevis på en aktiv inverkan af de lefvande fagocyterna. Också i cystorna kommer emellertid en upplösning af lymfocytresterna till stånd. I det sista stadiet ser. IV· 2 (efter 5 dagar) innehålla dessa nämligen endast ett fåtal kärnfragment.

Upplösningsprocessen är först afslutad i märgen, möjligen blott på grund däraf, att lymfocyterna där äro förhållandevis ofantligt mycket mera tunnsådda än i barken. I serien II: 5

(efter 16 timmar) är märgen fri från kärnfragment, under det att barken ännu är alldeles öfversållad med sådana.

I barken skrider upplösningen af kärnfragmenten fram från märggränsen mot periferien, så att barken förtunnas alltmera och slutligen inskränkes till fläckar i randpartierna, mellan hvilka märgen (eller rättare den del af parenkymet, som är fri från lymfocytrester) tränger ända ut till den interlobulära bindväfven (I: 3 Figur 3). Omsider upplösas kromatinkulorna äfven i dessa partier, och thymusväfnaden är nu fri från både lymfocyter och kärnfragment.

Därmed är den första fasen af involutionen afslutad. Denna karakteriseras af rundcellernas undergång. Någon påtaglig skillnad i motståndskraft mellan olika kategorier af lymfocyter låter sig ej iakttagas. Stöhr's antagande af en genetisk skillnad mellan verkliga lymfocyter, som utifrån inkommit i organet, och små lymfocytlika thymuselement, som bilda barkens hufvudmassa och där äro stationära, finner i bestrålningsresultaten ej någon bekräftelse. Samtliga thymuslymfocyter visa den för lymfocyterna i allmänhet karaktäristiska känsligheten gentemot röntgenstrålarne.

Sönderfallet och resorptionen äro fullbordade efter senast två dygns förlopp. I en del fall ha olika lymfkörtlar undersökts, och därvid har Heinekes iakttagelse, att processen ännu pågår i thymus, sedan den är fullt afslutad i andra organ, delvis bekräftats. Om thymus af någon anledning redan före bestrålningen är underkastad involution, går emellertid processen långt hastigare. Vid ett försök, ser I: 1, där accidentell involution till följd af coccidiesjuka förelåg (thymusvikt hos kontrolldjuret I: a, coccidiesjukt, 0.3 gr., hos kontrolldjuret V: a, friskt, 0.69 gr.), var den fullt afslutad redan efter 12.5 timmar i thymus, medan mesenteriallymfkörtlarne och folliklarne i processus vermiformis ännu uppvisade kärnfragment. Tidsskillnaden kan därför ej tillmätas någon principiell betydelse. Thymuslymfocyterna reagera, såsom sagdt, mot röntgenbestrålning på fullkomligt samma sätt som kroppens öfriga lymfocyter.

Sedan kärnfragmenten försvunnit, kan allt thymusparenkymet sägas vara ombildadt till märg och består nu uteslutande af reticulumceller. Vid denna tidpunkt väger organet ännu ungefär $^1/_4$ af vikten af kontrolldjurets thymus och nästan lika mycket som detsammas mjälte. (V: 1 och V: a.) Denna

siffra kan visserligen ej vara ett fullt exakt mått på thymusretiklets vikt, ty vid denna tid har redan en hel del reticulära element, särskildt fagocyter, gått under, men den visar dock, att detsamma ingår såsom en betydande komponent i organets sammansättning.

Parenkymet har emellertid ej öfverallt ett likartadt utseende. Under första tiden förefinnes nämligen en tydlig skillnad mellan hvad som ursprungligen varit märg och bark. De centrala delarna ha ett kompaktare utseende, cellerna ligga där tätare trängda intill hvarandra, utan luckor sinsemellan (Figur 3 och 10). Detta område innehåller de Hassalska kropparna och motsvarar, hvad storleken — i väsentlig mån äfven hvad byggnaden beträffar — den ursprungliga märgen. I den omgifvande delen af parenkymet visa cellerna ännu en reticulär anordning, ehuru maskorna äro starkt hopträngda. Allra ytterst på gränsen mot den interlobulära bindväfven åter hafva cellerna antagit kubisk form och ligga sammanträngda till ett epitelialt randskikt (Figur 10 och 11).

Ett dylikt randskikt förekommer understundom i thymus både på fosterstadiet och i fullt utvecklade organ, hvilka äro underkastade accidentell eller åldersinvolution. (Prenant, Hammar, Stöhr m. fl.) Dess uppkomst har emellertid varit föremål för olika tydningar. Stöhr förklarar randskiktets bildning så, »att de små thymuselementen (= lymfocyterna) här vuxit ut till typiska epitelceller» och anför just randskiktets uppträdande som ett tecken på att thymuslymfocyterna äro epitelceller och ej äkta lymfocyter. Hammar åter anför efter att hafva påvisat, att vid involutionen en utvandring af lymfocyter äger rum, följande om dess uppkomst: »In der folgenden Zeit führt die Verringerung der Zahl der Lymphozyten in der Rinde dazu, dass diese einen immer undichteren Bau erhält. Meistens wird dabei die oberflächlichste Rindenschicht am stärksten betroffen, so dass hier recht bald das Retikulum ziemlich frei zutage tritt. Die Retikulumzellen erscheinen hierbei mit kürzeren und gröberen Fortsätzen und legen sich dichter aneinander als sonst in der Rinde, wobei eine epitheliale Randschicht mit einer äussersten Reihe von Zylinderzellen, so wie sie in gewissen Embryonalstadien vorhanden war, häufig wiederum auftritt.»

Då vid dessa försök randskiktet uppkommer vid en tid-

punkt, då alla lymfocyter redan äro stadda i sönderfall, är tanken på, att lymfocyterna skulle vara delaktiga vid detsammas bildning, här fullkomligt utesluten.. Däremot finnas i mina preparat talrika öfvergångsbilder, som visa, huru de yttersta reticulumcellerna i lobuli ändra sin form och omvandlas till de mer eller mindre kubiska och cylindriska celler, hvilka sammansätta randskiktet, alltså bilder, hvilka mycket nära motsvara, hvad Hammar beskrifvit från randskiktets uppkomst vid den vanliga accidentella involutionen.

Cellerna innanför randskiktet, som närmast efter kärnfragmentens upplösning visa en tydlig retikulär anordning och anastomosera med närliggande celler både inåt och utåt, sluta sig snart tätare tillsammans, och *parenkymet erhåller sålunda alltigenom ett epitelialt utseende.* Cellerna ligga tätt trängda intill hvarandra, ingen mellansubstans kan någonstädes iakttagas. En liknande, utprägladt epitelial byggnad kunna enstaka lobuli stundom antaga äfven vid vanlig accidentell eller åldersinvolution. (Hammar 1905). Af preparat, färgade enligt Mallory eller Hansen, framgår, att bindväfsstråk hufvudsakligen förekomma i samband med kärlen inne i parenkymet. Som kapillärerna i barken äro ordnade radiärt, komma också parenkymbalkarne stundom att uppvisa en radiär anordning, något som ger väfnaden ett utseende, i viss mån påminnande om binjurebarken. Till formen äro cellerna i allmänhet spolformiga eller polygonala. Kärnorna äro af olika slag, dels stora aflångt ovala och kromatinfattiga sådana, dels mindre, mera rundade och kromatinrika, hvilka senare i viss mån likna lymfocytkärnor, men som nu tydligt visa sig tillhöra jämförelsevis protoplasmarika, greniga eller polygonala celler. Mellan de båda typerna finnas öfvergångar. Dylika småkärniga reticulumceller ha påträffats i alla preparat och ha aldrig uppvisat någon sönderfallsprocess af den natur, som förekommer hos lymfocyterna, ett förhållande, som är af intresse i betraktande däraf, att cellerna ifråga af vissa undersökare betecknats såsom lymfoblaster och ansetts vara förstadier till lymfocyterna.

Att emellertid också en förstöring af reticulumcellerna äger rum i stor skala antydes redan däraf, att thymusvikten stadigt minskas, äfven sedan körteln blifvit fri från lymfocyter och kärnfragment. Denna förstörelseprocess är lätt att mikroskopiskt följa.

Redan på tidigare stadier, dock alltid först efter lymfocytsönderfallets början, uppträda här och hvar i väfnaden stora sfäriska celler med ett karaktäristiskt utseende. (Figur 6 c och 8). Protoplasmat är mycket rikligt, ljust färgadt och uppvisar en synnerligen regelbunden finskummig struktur. Den färgbara substansen ligger än i de små blåsornas väggar och framträder (bäst efter fixering i absolut alkohol och färgning med Mallorys bindväfsfärgning) såsom ett prydligt nätverk med en maskstorlek af 1—1½ μ i genomskärning, samt är i periferien förtätad till ett väl markeradt ytlager, än visar den sig såsom självständiga korn eller skållor. Den ger ej mucinets färgreaktioner. Kärnan är af vanlig reticulumtyp, ligger vanligen periferiskt samt visar ofta degenerativa förändringar, deformering, skrumpning eller kromolys. På mycket sena stadier visar den sig ofta pyknotiskt förändrad, är då betydligt förminskad i storlek, sfärisk till formen samt saknar utpräglad kärnmembran och kromatinnät.

Dessa celler visa sig genom alla öfvergångar vara förändrade vanliga reticulumceller. Stundom sammanhänga de medelst protoplasmautskott med oförändrade dylika, men det stora flertalet ligger fullkomligt afgränsadt från det öfriga retiklet. Bland desamma förekomma ofta hydropiskt degenererade former med några få, stora vakuoler i det för öfrigt finskummiga protoplasmat. Likaså påträffas mycket ofta rester efter sönderfallna dylika, en mer eller mindre förändrad kärna, omgifven af en formlös, finkorning diffus detritusmassa.

Dylika uppsvällda cellformer förekomma under röntgeninvolutionens alla faser, rikligast dock i senare stadier. Vid den tidpunkt, då kärnfragmenten nyligen resorberats (exempelvis V: 1), äro de relativt fåtaliga, ökas därefter alltmera i antal, och hos det djur, där involutionen skridit längst framåt (V: 3), utgöres thymusparenkymet nästan uteslutande af dylika degenererade celler. I sequestercystorna förekomma på senare stadier sådana celler, och i enstaka fall ha äfven dylika påträffats inne i lymfkärlslumina.

Detta sönderfall af retikulära element tyckes börja i de perifera områdena, hvilka motsvara den forna barken, under det att de i lobulis inre, omkring de Hassalska kropparne liggande, normalt hypertrofiska märgcellerna äro mera motståndskraftiga. Ser I: 4 visar ett stadium, där flertalet celler i det

yttre området äro stadda i sönderfall, under det att cellerna i centrum ännu behålla sin protoplasmafattiga karaktär.

Den genom sönderfallet och upplösningen af de uppsvällda reticulumcellerna uppkomna substansförlusten tyckes kompenseras genom en sammandragning af parenkymet, hvarigenom lobuli afsevärdt förminskas i omfång, under det att den interlobulära bindväfven relativt förökas i mängd. Stundom räcker ej denna retraktion till att ersätta förlusten, och i sådana fall komma cellerna att ligga på större afstånd ifrån hvarandra, ibland, som det vill synas, rent af fria i kapillärnätets maskor. Något samband med sequestercystorna hafva dylika ödematöst förändrade parenkymdelar sannolikt icke. Cystorna äro nämligen alltid, äfven på mycket sena stadier omgifna af en väl markerad vägg af tätt liggande, stundom hyaliniserade celler, under det att ifrågavarande uppluckrade partier småningom öfvergå i mera cellrika områden.

Äro dessa protoplasmarika thymusceller analoga med de af Heineke från lymfkörtlar och mjälte beskrifna epiteloida cellerna? Möjligt är, att de äro hvarandra motsvarande modifikationer af respektive cellslag, identiska synas de i hvarje fall icke vara. De epiteloida lymfkörtelcellerna ha eosinofil protoplasma utan utpräglad struktur och visa en påtaglig benägenhet att anordna sig i lökfjällsformiga hopar, hvilket aldrig de uppsvällda thymuscellerna göra, och öfvergå slutligen successivt i vanliga protoplasmafattiga bindväfsceller, utan att uppvisa några degenerativa förändringar, under det att thymuscellerna i stor utsträckning gå sin undergång till mötes. Däremot äro väl de korniga, uppsvällda degenerationsformer af reticulumceller, hvilka enligt Hammar uppträda vid den accidentella involutionen efter mer eller mindre långvarig hunger, då också en undergång af thymusepitel i stor skala äger rum, i mycket öfverensstämmande med cellerna i fråga. (Figur 16.) Olikheten mellan dessa båda degenerationsformer af reticulumceller är den, att vid den vanliga accidentella involutionen protoplasmat visar sig vara genomsatt af korn och skållor, som af osmium färgas brunaktiga, under det att vid röntgeninvolutionen protoplasmat är af en fint vakuoliserad beskaffenhet. Jag återkommer härtill nedan.

Efter kärnfragmentens försvinnande träder sålunda thymusretiklets epiteliala natur tydligt i dagen. Om tillräckligt kraftig

bestrålning användes, och försöksdjuren äro unga (ser. V en månad) inträder döden, innan någon regeneration af lymfocyterna hinner komma till stånd, och organet bibehåller då hela tiden detta epiteliala utseende. Involutionen fortskrider emellertid alltjämt och består nu i ett småningom skeende sönderfall af epitelceller, hvarigenom parenkymet alltmera reduceras. Thymusvikten kan därunder sjunka ned ända till en tiondel och parenkymvärdet till en tjugondel af det normala (ser. V: 3).

Upplösningen omfattar samtliga slag af reticulumceller. Hassals kroppar synas vara de mest motståndskraftiga elementen och visa sig till att börja med fullkomligt opåverkade. Genom det öfriga parenkymets betydliga förminskning komma de på vissa stadier till och med att synas talrikare än vanligt, en ökning, som väl emellertid blott är relativ. Efter några dagars förlopp tyckas äfven deras celler indragas i förstörelsen, och i de mest framskridna involutionsstadierna finnas af desamma kvar endast sådana, hvilka undergått mycket stark hyalin omvandling. De i kaninthymus vanliga hypertrofierade eosinofila reticulumcellerna — de s. k. encelliga Hassalska kropparna — finnas rikligt i tidigare stadier, men upplösas omsider äfven de.

Till sist framställer sig frågan om denna grundliga förstöring af thymusväfnaden är att betrakta såsom någon mera kraftigt bidragande orsak till den letala utgången af röntgenbestrålningen? Det är väl mycket sannolikt icke fallet. Upprepade exstirpationer ha visat, att thymus ej är något lifsviktigt organ. Senast har Basch (1906) fullständigt beröfvat några få veckor gamla hundvalpar thymus, utan att detta medfört några lifsfarliga rubbningar.

2. Försök öfver regenerationen.

Redogörelse för försöken.

Heinekes undersökningar visade, att i lymfkörtlar, mjälte och röd benmärg en restitution af den lymfoida väfnaden och leukocyterna jämförelsevis hastigt kommer till stånd, i det att reticulumcellerna återtaga sin normala karaktär, och lymfocyter på nytt uppträda och ökas i antal. Åt frågan om dessa lymfocyters ursprung har Heineke ej ägnat någon mera ingående undersökning. I många fall synes emellertid en liten rest af lymfocyterna ha undgått förstörelsen; det tyckes då vara genom mitotisk förökning af dessa in loco, som redan under första veckan lymfocyternas antal alltmera ökas. Efter några veckors förlopp hade åter ifrågavarande organ erhållit en struktur liknande den normala.

Förekommer nu en restitution äfven af thymus-parenkymet? På denna fråga lämnar Heinekes undersökningar ej något svar. Särskildt med hänsyn till det ovissa läge, i hvilket frågan om thymuslymfocyternas ursprung befinner sig (se Hammar 1905 pag. 61), är saken emellertid värd all uppmärksamhet. Skulle det lyckas att genom röntgenbehandlingen förstöra alla thymus lymfocyter och att därefter framkalla regeneration af organet, kunde man hoppas häraf erhålla värdefulla upplysningar i frågan, om dessa celler uppstå autochtont ur reticulumepitelet, eller om de utifrån tillföras organet.

Svårigheterna vid ett sådant försök kunde emellertid a priori förväntas blifva ej obetydliga. Thymus står nämligen såsom bekant i en särdeles intim relation till kroppens allmänna nutritionstillstånd, intimare kanske, än som med visshet är kändt rörande något annat kroppens organ. Uppstår en ned-

sättning i det allmänna näringstillståndet, inträder mycket hastigt en accidentell involution, som yttrar sig bland annat i en nedsättning af organets lymfocythalt. (Hammar 1905). Denna reduktion af lymfocyternas antal kan vid starkare nutritionsrubbningar blifva så höggradig, att flertalet lymfocyter försvinna ur organet, och detta liksom efter stark röntgeninverkan antager ett epitelialt utseende.

Talrika föregående försök af Heineke m. fl. ha nu otvetydigt ådagalagt, att en icke alltför kortvarig bestrålning medför farliga rubbningar, som visa sig i en hastigt skeende afmagring och en tilltagande kraftnedsättning, och som slutligen föra till djurets död. Det var knappast att förvänta, att dessa rubbningar i allmäntillståndet skulle blifva utan inflytande på thymus, och man kunde befara, att de skulle motarbeta samt till äfventyrs rent af förhindra den regenerativa processens inträdande i organet. Ju kortare bestrålningstiden är, desto mindre synes emellertid djurens allmäntillstånd lida af behandlingen, och ju större böra därför förutsättningarna vara att få en regeneration af den förstörda thymusväfnaden till stånd.

Det gällde därför närmast att söka bestämma dels hvilken bestrålningstid, som kräfves för att utrota lymfocyterna ur thymus, och dels att söka ernå en preliminär uppfattning af den utsträckning, i hvilken regeneration inom organet kunde efter olika stark bestrålning vara att förvänta.

Vid närmast följande försöksserie, ser. III, användes i denna afsikt olika bestrålningstid. Djuren fördelades i grupper på två stycken, och för hvarje grupp afbröts bestrålningen efter en olika lång tids förlopp. Ett djur af hvardera gruppen dödades efter 4 dagar, efter hvilken tid förstörelseprocessen af lymfocyterna enligt erfarenheten från föregående serier borde vara fullt afslutad. De andra djuren fingo i allmänhet lefva, så länge de kunde, ett aflifvades efter 16 dagars förlopp. Allmäntillståndet iakttogs i denna och följande serier noga bland annat genom dagliga vägningar.

Protokoll öfver serien III.

Tio stycken 1 månad gamla kaniner af samma kull, däraf 2 kontrolldjur. Af de öfriga bestrålades 2 i $1^1/_2$ timme, 2 i $2^1/_2$ timme, 2 i 3 timmar och 2 i 4 timmar. Hela kroppen bestrålades. Djuren voro under bestrålningen inneslutna i en spånkorg.

Ser. III.

Tabell öfver förändringar i kroppsvikt, uttryckt i gram.

Djurets nummer	Bestrål-ningstid	Kroppsvikt i gram bestrålningsdagen och de följande 16 dagarna.																
		Bes.-dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
III:a	Kontr. dj.	110	115	122	129	132												
1	1½ t.	215	209	207	237	240												
2	1½ t.	197	198	198	215	210	231	242	280	308	334	348	338	357	360	370	402	425
3	2½ t.	179	168	166	205	202												
4	2½ t.	143	145	152	148	158	158	177	175	216								
5	3 t.	110	111	110	128	128												
6	3 t.	102	100	97	100	100	106	103	107									
7	4 t.	239	229	221	211	218												
8	4 t.	143	140	137	151	154	161	169	174									
III:b	Kontr. dj.	211	218	225	250	256	279	281	316	331	364	340	356	361	402	404	392	388

Ser. III.

Öfversikt öfver thymus- och mjältvikt.

Djurets nummer	Bestrål-ningstid	Tid då af-lifningen skedde	Tillväxt eller viktsförlust i gram.	Absolut thymus-vikt	Paren-kym-värde	Mjält-vikt.	Anm.
III:a	Kontr. dj.	4 dag.	+ 22	0.48	0.394	0.20	
1	1½ t.	4 »	+ 25	0.3	0.237	0.20	
2	1½ t.	16 »	+ 228	0.6	0.480	0.23	
3	2½ t.	4 »	+ 23	0.2	0.154	0.20	
4	2½ t.	8 »	+ 73	0.15	0.103	0.26	Självdog
5	3 t.	4 »	+ 18	0.14	0.106	0.14	
6	3 t.	7 »	+ 5	0.02	0.006	0.18	Självdog
7	4 t.	4 »	− 21	0.15	0.075	0.20	
8	4 t.	7 »	+ 31	0.03	0.003	0.26	Självdog
III:b	Kontr. dj.	16 »	+ 177	0.6	0.49	0.28	

III: a. Kontrolldjur. Vikt 110—132 gr.

Thymus. 0.48 gr. Parenkymvärde 0.394 gr., däraf bark 0.284 (72 %) gr., märg 0.110 (28 %). Bredt barklager omslutande märgen. Parenkymet normalt.

N:r 1. Vikt 215—240 gr. Bestrålad i 1 ½ timme, aflifvad efter 4 dagar.

Thymus 0.3 gr. Parenkymvärde 0.237 gr., däraf bark 0.176 (74 %) gr., märg 0.061 (26 %) gr. Mikroskopiskt inga påtagliga afvikelser från kontrollpreparaten. Inga kärnfragment, fagocyter eller uppsvällda reticulumceller kunna iakttagas. Parenkymet är väl uppdeladt i märg och bark och synes vara af normal lymfocytrikedom. Här och hvar synas dock enstaka pyknotiskt förändrade lymfocytkärnor, möjligen tydande på en röntgeninverkan. Mitoser talrika.

N:r 2. Vikt 197—425 gr. Bestrålad 1 ½ timme, aflifvad efter 16 dagar. Djuret befann sig i god kondition vid aflifvandet och hade visat en ganska jämn viktsökning.

Thymus 0.6 gr. Parenkymvärde 0.480 gr., däraf bark 0.326 (68 %) gr., märg 0.154 (32 %) gr.

Ingen afvikelse i den mikroskopiska byggnaden från det samtidigt aflifvade kontrolldjuret III: b. Den reducerade thymusvikten understiger ej nämnvärdt det senares.

Den ansenligt nedsatta thymusvikten hos n:r 1 tyder på, att 1 ½ timmes bestrålning kan förorsaka tämligen betydande förstörelser i thymus, ehuru djuret tydligen aflifvades för sent, för att dessa skulle kunna mikroskopiskt påvisas. De talrika mitoserna tyda på, att en kraftig regeneration vid dödstillfället pågick. Hos n:r 2, som aflifvades 12 dagar senare, tycktes thymus vara fullkomligt regenererad.

N:r 3. Vikt 179—202 gr. Ett aftagande i vikt under 1:sta och 2:dra dygnet. Bestrålad 2 ½ timme, aflifvad efter 4 dagar.

Thymus 0.2 gr. Parenkymvärde 0.154 gr., däraf lymfocytfritt, perifert parenkym 0.124 (80 %) gr., lymfocytinfiltreradt 0.030 (20 %) gr. Redan vid svag förstoring visar organet ett från det normala i hög grad afvikande utseende. Ett bredt kantparti af hvar lobulus är i det närmaste fritt från lymfocyter, och reticulumcellerna ha där antagit ett epitelialt utseende, under det att de centrala delarna af parenkymet äro rikligt infiltrerade med lymfocyter. I det epiteliala kantpartiet äro reticulumcellerna af polygonal form och ligga tätt tryckta intill hvarandra. Här och hvar ligga emellan dem någon enstaka lymfocyt, vanligen med deformerad, pyknotisk kärna. I lobulis centrum ha reticulumcellerna bibehållit sin greniga karaktär, och i deras maskor ligga lymfocyterna betydligt rikligare anhopade, än hvad som normalt plägar vara fallet i märgen. Äfven i lymfkärl och bindväfsspringor finnas lymfocyter i ganska riklig mängd. Mitoser talrika både af stor och liten typ.

N:r 4. Vikt 143—216 gr. Bestrålad i 2 ½ timme. Självdog efter 8 dagar. Sektionen visade intet anmärkningsvärdt utom de vanliga förändringarna i tarmen.

Thymus 0.15 gr. Parenkymvärde 0.103 gr., däraf bark 0.087 (84%) gr., märg 0.016 (16%) gr. Parenkymet af ungefär normalt utseende, mycket rikt på lymfocyter, på vanligt sätt fördelade på bark och märg. Dock synes märgen anmärkningsvärdt liten i förhållande till barken äfvensom rikare på lymfocyter än normalt. I spetsarna af lobuli synas här och hvar smala partier, där reticulumcellerna visa epiteliala former. Mitoser mycket fåtaliga.

Äfven i dessa båda fall synes otvifvelaktigt en regeneration ha försiggått i thymus. Parenkymvikten är visserligen något mindre hos det senare djuret än hos det förra, men lymfocytmängden är ojämförligt mycket större, och dessa cellers fördelning i parenkymet den normala. Det lymfocythaltiga parenkymet låter i förra fallet beräkna sig till blott 0.030 gr., men i det senare till 0.087 gr.

Det lider väl af föreliggande erfarenhet intet tvifvel om, att de 2½ timmars röntgenbehandling, för hvilken försöksdjuret n:r 4 varit utsatt, måst framkalla stora förändringar i parenkymet, ehuru sådana vid tiden för den mikroskopiska undersökningen mycket litet gjorde sig direkt gällande. Att en afsevärd involution förekommit, därom vittnade också det låga parenkymvärdet, under det att barkens starka utveckling visar, att denna ej kan uppfattas såsom beroende på allmänt nutritiva grunder. Sparsamheten af mitoserna vid dödstillfället finner sin förklaring i, att djuret spontant afled. — N:r 3 och 4 erbjuda tillsammans ett vackert bevis på, att regeneration kan efter röntgeninverkan uppträda och fortgå ganska långt, i trots af att ingreppet är så starkt, att det efter något mer än en vecka medför döden.

Den hos n:r 3 förefintliga paradoxala lymfocytfördelningen med lymfocytinfiltration i märgen, under det att barken är lymfocytfri, förekommer i ett ofvan beskrifvet fall ser. I: 2. Frågan om dess betydelse skall jag senare söka belysa.

N:r 5. Vikt 110—128 gr. Bestrålad i 3 timmar, aflifvad efter 4 dagar.

Thymus 0.14 gr. Parenkymvärde 0.106 gr.

Organet är ganska rikt på lymfocyter, som ligga ungefär likformigt fördelade öfver parenkymet. Någon uppdelning af detsamma i märg och bark kan ej urskiljas. Mitoser af både stor och liten typ förekomma utomordentligt talrikt. Epiteliala former af reticulumceller förekomma, särskildt i kantpartierna. Äfven uppsvällda, degenererade celler äro talrika.

N:r 6. Vikt 102—107 gr. Bestrålad i 3 timmar, självdog efter 7 dagar. Vid sektionen påträffades en invagination på ileum; i närheten af densamma var tunntarmen starkt inflammerad med ett gulaktigt grumligt innehåll, mycket rikt på afstötta epitelceller.

Thymus 0.02 gr. Parenkymvärde 0.006 gr.
Lobuli starkt aftunnade, innehållande mycket fåtaliga lymfocyter, betydligt färre än i föregående preparat. Degenererade reticulumceller talrika. Lymfocyterna ligga företrädesvis i lobulis mera perifera delar. Inga mitoser äro anträffade. Den interlobulära och perivasculära bindväfven äfvensom en del lymfkärl innehålla lymfocyter, fast i ringa mängd.

Att hos försöksdjuret n:r 5 en stark nybildning af lymfocyter ägde rum, är otvifvelaktigt. De utomordentligt talrika små mitoserna vittna tydligt därom. Hos n:r 6 åter var thymusparenkymet ytterligt reduceradt, om någon pågående regeneration kan här knappast vara tal, helst som lymfocytantalet var synnerligen ringa. Huru lymfocyternas förekomst i bindväf och lymfkärl skall förklaras, är ej lätt att med säkerhet angifva. Det perifera läget af de befintliga lymfocyterna låter dock möjligheten framträda, att på tidigare stadier en verklig regeneration ägt rum och att senare en inanitionsinvolution tillkommit. I sådant fall torde de i bindväfven och lymfkärlen befintliga lymfocyterna få sin förklaring i en genom denna sekundära involution framkallad utvandring. Djuret självdog ju äfven!

N:r 7. Vikt 239—218 gr. Med undantag af en ringa stegring sista lefnadsdagen visade djuret en progressiv sänkning af kroppsvikten. Bestrålad 4 timmar, aflifvad efter 4 dagar.

Thymus 0.15 gr. Parenkymvärde 0.075 gr. Lobuli starkt afsmalnade. Lymfocyter mycket fåtaliga; de som finnas ligga merendels ej i själfva parenkymet utan anhopade i bindväf och lymfkärl i centrum af lobuli. I en del lobuli finnas äfven ett fåtal oskadade lymfocyter i kantpartierna. Parenkymet utgöres till största delen af jämförelsevis protoplasmafattiga, epiteliala reticulumceller; uppsvällda sådana förekomma emellertid också. Inga mitoser äro anträffade.

N:r 8. Vikt 143—174 gr. Viktsminskning under de första tvenne dagarne efter försöket, sedan kontinuerlig stegring. Bestrålad 4 timmar, självdog efter 7 dagar. Vid sektionen visade sig intet annat anmärkningsvärdt, än att tunntarmen såsom vanligt var fylld af skummigt slem.

Thymus 0.03 gr. Parenkymvärde 0.003 gr. Lymfocyter finnas likformigt fördelade öfver hela parenkymet, mycket rikligare än i föregående preparat. Inga lymfocyter i lymfkärl och bindväf. Reticulum-

celler på många ställen af epitelialt utseende, stundom uppsvällda och degenererade.

N:r 7 visar ett stadium, där uppgiften att befria parenkymet från lymfocyter mycket nära blifvit fylld. Huruvida de i bindväf och lymfkärl befintliga lymfocyterna böra uppfattas såsom uttryck för en börjande regeneration, kan utan jämförelse med andra stadier synas ovisst. Äfven den ökade lymfocythalten i n:r 8 med dess ytterligt nedpressade parenkymvärde kan synas till sin betydelse oviss, allra hälst någon lymfocytinfiltration i omgifningen ej här låter sig påvisas.

III: b. Kontrolldjur. Vikt 211—388 gr. Aflifvades samtidigt med n:r 2.

Thymus 0.6 gr. Parenkymvärde 0.49 gr., däraf bark 0.381 (77 %) gr., märg 0.109 (23 %).
Organet af normal byggnad.

Denna serie var blott ett förberedande försök, men ådagalade dock tydligt, att en rekonstruktion af thymusparenkymet kan följa den genom röntgenbestrålningen framkallade involutionen i spåren. Efter kortare tids bestrålning inträdde denna regeneration snabbt och fullständigt. Efter något långvarigare bestrålning komplicerades regenerationsprocessen uppenbarligen af en under det störda allmäntillståndets inflytande snart nog uppträdande sekundär involution. Anmärkas bör att i denna såväl som i följande serier regenerationen af lymfocyter börjat och i åtskilliga fall var i full gång redan vid en tidpunkt, då reticulumcellerna ännu visade pågående degenerativa förändringar och stundom till och med sådana af stor omfattning.

Serien visade emellertid hän på, att lymfocytdegenerationens afslutande var att söka något tidigare än här skett. Vidare ådagalade den å ena sidan, att ett fullständigt försvinnande af lymfocyterna ur thymus vid lägre grader af bestrålning knappt var att förvänta, å andra sidan, att allmäninverkan af röntgenstrålarna måste mer än här skett elimineras bort, om ett klart resultat skulle ernås. På grund af dessa erfarenheter öfvergick jag vid nästa försök (Ser. IV) till partiell bestrålning, det vill säga bröstträkten bestrålades, under det att hufvud och buk skyddades med blyplåtar. Vidare valdes experimentdjur af något högre ålder än i föregående serier, då erfaren-

heten tycktes visa hän på en något större motståndskraft hos äldre djur. Ändtligen inskränktes bestrålningstiden till 3 1/2 timme.

Protokoll öfver serien IV.

Åtta stycken 2 månader gamla kaniner, tillhörande en och samma kull, hvaraf tvenne uttogos till kontrolldjur. Bestrålning af bröstträkten i 3 1/2 timme. Hufvud och buk skyddade af 1 mm. tjocka blyplåtar. Djuren aflifvades efter 3, 5, 7, 8, 11 och 15 dagars förlopp. Kontrolldjuren dödades, ett samtidigt med det första försöksdjuret, ett samtidigt med det sista.

Ser. IV.

Tabell öfver förändringar i kroppsvikten, uttryckt i gram.

Djurets nummer	Bestr.-dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
IV: a	365	367	365	370												
1	515	512	513	495												
2	457	460	463	450	435	421										
3	395	390	417	415	407	421	420	425								
4	490	502	512	490	490	516	510	512	522							
5	485	480	485	460	467	475	474	475	483	465	464	467				
6	540	540	535	565	585	593	605	602	595	605	617	625	632	630	625	627
IV: b	485	490	485	490	495	500	515	535	530	540	547	550	558	560	555	555

Ser. IV.

Öfversikt öfver thymus- och mjältvikt, uttryckt i gram.

Djurets nummer	Tidpunkt då djuret aflifvades	Tillväxt eller viktsförlust	Absolut thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Anm.
IV: a	3 dag.	+ 5	0.61	0.463	0.3	Kontrolldj.
1	3 dag.	— 20	0.32	0.155	0.29	
2	5 dag.	— 36	0.18	0.074	0.2	
3	7 dag.	+ 30	0.17	0.073	0.32	
4	8 dag.	+ 32	0.15	0.089	0.27	
5	11 dag.	— 18	0.17	0.059	0.32	
6	15 dag.	+ 87	0.34	0.212	0.22	
IV: b	15 dag.	+ 70	0.82	0.663	0.30	Kontrolldj.

IV: a. Kontrolldjur. Vikt 365—370 gr. Thymus 0.61 gr. Parenkymvärde 0.463 gr., hvaraf bark 0.355 (76 %) gr., märg 0.108 (24 %) gr.

Thymusparenkymet af normal byggnad.

N:r 1. Vikt 515—495 gr. Aflifvad efter 3 dagar.

Thymus 0.32 gr. Parenkymvärde 0.155 gr. Ett bredt kantparti af lobuli till utsträckningen något mindre än barken i normala preparat i det allra närmaste fritt från lymfocyter och af epitelartadt utseende, centrum däremot starkt lymfocytinfiltreradt. En stor del lymfkärl äro fullproppade med lymfocyter. Mitoser talrika både i reticulumceller och lymfocyter. Inga kromatinkulor eller fagocyter och endast fåtaliga degenererade reticulumceller förekomma. — Preparatet öfverensstämmer till utseendet nära dels med ser. I: 2 och ser. III: 3 dels också med närmast följande tvenne stadier.

N:r 2. Vikt 457—421 gr. Aflifvad efter 5 dagar.

Thymus 0.18 gr. Parenkymvärde 0.074 gr. (Figur 13). Parenkymet är betydligt fattigare på lymfocyter än hos föregående djur, men dessa ligga äfven här uteslutande i centrum af lobuli. En hel del lobuli synas dock vara fullkomligt fria från lymfocyter. Mitoser mycket sparsamma. Det ej lymfocytinfiltrerade parenkymet är epitelartadt; reticulumcellerna äro dock här i stor utsträckning underkastade degeneration och äro då uppsvällda med skummig protoplasma. (Figur 13). I ett preparat förekommer en stor sequestercysta, i hvars lumen ligga runda uppsvällda, degenererade celler, äfvensom basofila kromatinkulor, utgörande rester af sönderfallna lymfocyter. En del af dessa äro inneslutna i stora, enkärniga fritt liggande fagocyter. Cystans kontur är skarp, väggen bildas af epitellika reticulumceller.

N:r 3. Vikt 395—425 gr. Aflifvad efter 7 dagar.

Thymus 0.17 gr. Parenkymvärde 0.073 gr. Kantpartierna af lobuli lymfocytfattiga, de centrala delarna infiltrerade af lymfoida celler. Perivaskulär bindväf och lymfkärl innehålla talrika lymfocyter, en del af lymfkärlen fyllda af tätt liggande sådana. Reticulumcellerna i kantpartierna ha vanligen ett epitelialt utseende, många äro af den förut beskrifna degenererade typen. Här och hvar förekomma, särskildt ytterst i kantpartierna större hopar af reticulumkärnor, samlade till syncytiala mycket protoplasmafattiga massor. (Figur 9). I ett snitt på 5 μ. ha sådana anträffats innehållande ända till 50 stycken kärnor. Mitoser förekomma ej i kärnanhopningarna, men finnas däremot talrikt i andra reticulumceller och i lymfocyter.

N:r 4. Vikt 490—522 gr. Aflifvad efter 8 dagar.

Thymus 0.15 gr. Parenkymvärde 0.089 gr. Parenkymet synnerligen rikt på lymfocyter, som ligga jämnt fördelade i lobuli. Någon upp-

delning i bark och märg kan därför ej urskiljas. Här och hvar finnas ljusare fläckar, bestående af anhopningar af röntgendegenererade reticulumceller. Lymfkärlen fyllda med lymfocyter, sådana förekomma äfven i riklig mängd i den perivaskulära bindväfven. (Figur 14). Mitoser mycket talrika såväl i lymfocyter som i reticulumkärnor. Protoplasmafattiga anhopningar af reticulumkärnor förekomma äfven här.

N:r 5. Vikt 485—467 gr. Aflifvad efter 11 dagar.

Thymus 0.17 gr. Parenkymvärde 0.059 gr. Parenkymet innehåller talrika röntgendegenererade reticulumceller, äfven protoplasmafattiga kärnanhopningar förekomma. Lymfocyterna äro mycket talrika, fördelade öfver hela parenkymet. Ingen uppdelning i bark och märg. Mitoser finnas, men sparsammare än i föregående fall. — I ett par lobuli förekomma kärnhaltiga röda blodkroppar, liggande dels i kapillärer, dels fria i thymusparenkymet.

Parenkymet är osedvanligt rikt på stora leukocyter. Mängder af sådana ligga invandrade i en del Hassals kroppar; kärllumina innehålla talrika leukocyter, sådana förekomma äfven rikligt i den interlobulära bindväfven.

N:r 6. Vikt 540—627 gr. Aflifvad efter 15 dagar.

Thymus 0.34 gr. Parenkymvärde 0.212 gr., däraf bark 0.194 (90 %) gr., märg 0.018 (10 %) gr. Parenkymet uppdeladt i bark och märg. Den förra, såsom de beräknade vikterna visa, af öfvervägande utsträckning. I barken, som innehåller mycket talrika lymfocyter, finnas alltjämt på vissa ställen ljusare fläckar, hvilka utgöras af degenererade reticulumceller. Märgen innehåller jämförelsevis fåtaliga lymfocyter; några röntgendegenererade reticulumceller förekomma ej därstädes. — Hassals kroppar äro relativt fåtaliga. En del af dem äro stora, starkt hyaliniserade och stadda i sönderfall. Deras inre är vanligen genomsatt af polynukleära och polymorfkärniga leukocyter. Några enskilda celler, eller cellkärnor, kunna ej urskiljas i desamma. Dylika Hassalska kroppar förekomma hufvudsakligen i barken, stundom ända ute på gränsen mot den interlobulära bindväfven. De öfriga Hassalska kropparna äro vanligen af betydligt mindre dimensioner och finnas företrädesvis i märgen. Deras celler afvika föga från de något hypertrofierade reticulumceller, som förekomma i märgen, och synas ej vara i nämnvärd grad underkastade hyalin omvandling; kärnorna äro i allmänhet väl färgade och tydligt urskiljbara. — Utom Hassals kroppar förekomma såväl i märg som bark sfäriska, hypertrofierade reticulumceller med strimmig eosinofil protoplasma — s. k. encelliga Hassals kroppar.

Äfven här finnas i en tämligen lymfocytfattig lobulus kärnhaltiga röda blodkroppar.

Leukocyter med eosinofil protoplasma finnas mycket rikligt dels i och i närheten af kärlen och i den interlobulära bindväfven, dels också inne i parenkymet.

Mitoser mycket talrika, såväl i lymfocyter som i reticulumceller. En del lymfkärl innehålla talrika lymfocyter, sådana förekomma äfven i den perivaskulära bindväfven.

IV: b. Kontrolldjur. Vikt 485—555 gr. Aflifvadt samtidigt med n:r 6.

Thymus 0.82 gr. Parenkymvärde 0.063 gr., däraf bark 0.504 (77 %) gr., märg 0.159 (23 %) gr. Thymusstrukturen normal.

Såsom af beskrifningen å n:r 1 och följande framgår, lyckades det i denna serie aldrig att fullständigt frigöra thymusparenkymet från lymfocyter. Om det första och för frågan om thymuslymfocyternas härstamning viktigaste regenerationsskedet förmår därför serien ej heller lämna något afgörande besked. Regenerationsprocessen är såsom de talrika mitoserna gifva vid handen redan hos n:r 1 i full gång om än uppenbarligen i ett tidigt skede, och serien är ägnad på ett vackert sätt belysa förloppet af denna process ända till den tidpunkt, då den normala strukturen såsom hos n:r 6 i hufvudsak är återställd.

Det faller härvid genast i ögonen vid en jämförelse mellan de reducerade parenkymvärdena, att dessa under en stor del af denna period äro i nästan kontinuerligt sjunkande. Af de fem första försöksdjuren är parenkymvärdet störst hos n:r 1 (efter 3 dagar), lägst hos n:r 5 (efter 11 dagar), först n:r 6 (efter 15 dagar) visar åter en afgjord stegring, och denna går upp öfver 3:dje dagens parenkymvärde. Förhållandet finner sin osökta förklaring i den mängd degenererade reticulumceller, som hos n:r 1—5 förekomma inom parenkymet. Det är uppenbart, att degenerationen af retiklet, som först relativt sent inträder och efter 3 dygn nätt och jämt har begynt, ännu fortgår långt efter sedan regenerationen af lymfocyter redan kommit i gång — ett förhållande, som i mer än ett afseende ej är utan intresse. Det vittnar om en viss grad af funktionell självständighet hos dessa parenkymets båda hufvudkomponenter samt talar just icke till förmån för den uppfattning, som i reticulumcellerna ser thymuslymfocyternas moderceller. Ännu 15 dygn efter bestrålningen (n:r 6) finnas typiska röntgendegenererade reticulumceller, om än i betydligt minskadt antal. Utom dessa uppsvällda degenerationsformer finnas i n:r 3—5 andra med karaktären af egendomliga, mycket protoplasmafattiga, syncytiala anhopningar af reticulumkärnor.

De tidigaste stadierna i denna serie utmärka sig därigenom, att märgen är starkt lymfocytinfiltrerad, under det att barkpartierna äro fria från sådana celler och bildas af epitellika reticulumceller, alltså samma struktur, som förekommer i ser. I: 2 och ser. III: 3. Hos de därefter följande djuren, n:r 4 och 5, är parenkymet helt och hållet genomsatt af lymfocyter och i det sista stadiet visar thymusväfnaden ånyo typisk uppdelning i märg och bark.

I alla stadier förefinnas mitoser såväl i lymfocyter som i reticulumceller, och hos n:r 3 och 4 (efter 7 och 8 dagar) äro de synnerligen talrika.

I flere fall (n:r 1, 3, 4, 6) förekomma massor af lymfocyter utanför parenkymet dels i lymfkärlen och dels i bindväfven omkring de större kärlen. (Figur 14.) Den interlobulära och kapsulära bindväfven synes däremot för öfrigt vara fri från sådana. Att på grundvalen af här vunna bilder med full säkerhet afgöra, huruvida det här handlar om in- eller utförsel af lymfocyter, låter sig ej göra. Jag återkommer senare till diskussionen af dessa bilder.

Anmärkningsvärd är äfven förekomsten af kärnhaltiga röda blodkroppar i tvenne fall, n:r 5 och 6, således i tämligen sena regenerationsstadier. Erytroblasterna finnas emellertid i ingendera fallet i någon större mängd. Deras förekomst i thymus är svårförklarlig och måste betecknas såsom ett sällsynt undantagsförhållande; i vanliga fall synas de ej finnas därstädes. Förut äro sådana emellertid påträffade i thymus af Schaffer (1893) och Roger et Ghika (1900).

Slutligen bör påpekas den invasion af polymorfkärniga leukocyter, som förekommer hos de båda sist aflifvade försöksdjuren.

Djuren hade i denna serie visat sig jämförelsevis väl stå ut med den partiella bestrålningen, och vid nästa försök ökades därför bestrålningstiden ånyo till 5 timmar i hopp att därigenom kunna fullständigt förstöra lymfocyterna i thymus, men ändå få djuren att lefva någon längre tid.

Serien V.

En närmare redogörelse för denna serie är redan förut lämnad. (Se involutionen sid. 24.) Här refereras densamma därför endast i största korthet.

Serien omfattade utom två kontrolldjur, af hvilka likvisst blott det ena dödades, endast 3 stycken en månad gamla kaniner, äfven dessa af en och samma kull. Antalet sattes ej högre för att få djuren möjligast lika bestrålade. Bestrålning af bröstet i 5 timmar. Öfriga kroppsdelar skyddades liksom i föregående serie med blyplåtar.

Det första djuret aflifvades efter två dagar. Thymus var där lymfocytfri. Däremot hade en alldeles invid parenkymet liggande lymfkörtel redan åter antagit ett normalt utseende och innehöll talrika lymfocyter och mitoser.

Det andra djuret aflifvades efter 5 dygn. Här hade thymusparenkymet antagit ett epitelialt utseende, men enstaka lymfocyter förekommo dock i centrum af lobuli, i de mot centrum inträngande lymfkärlen samt i lymfskidorna omkring artärer och vener. Inga mitoser påvisbara.

Det sista djuret självdog efter 9 dagar. Dess thymus var mycket starkt involverad och innehöll ej några lymfocyter, reticulumcellerna befunno sig i mycket stark degeneration.

Det först dödade djuret visade, att vid detta försök tillräckligt kraftig bestrålning användts för att fullständigt förstöra lymfocyterna i thymus. Hos nästa djur, aflifvadt efter 5 dagar, funnos emellertid enstaka lymfocyter i centrum af lobuli såväl inne i retiklet som också i lymfkärlen och i den perivaskulära bindväfven. Sedda mot bakgrunden af föregående seriers resultat låta väl dessa bilder med stor sannolikhet tyda sig såsom uttryck för en börjande regeneration af lymfocyter. Den omständigheten, att parenkymvärdet är lägre än hos n:r 1, kan här lika litet som i föregående serie tala emot ett dylikt antagande. Några mitoser anträffades ej. Allt talar således för, att en utförsel här ej kan försiggå, utan tyder snarare på, att här pågår en invandring af lymfocyter genom lymfvägarna. Såsom källa för dem har man väl då närmast att tänka på de redan hos n:r 1 i full regeneration stadda lymfkörtlarna i omgifningen.

Emellertid syntes djurens allmäntillstånd hafva lidit för mycket af behandlingen. Det tredje djuret självdog nämligen redan efter 9 dagar, och det är väl den betydande kraftnedsättning, som hos denna individ visade sig redan efter några dagars förlopp, som förorsakat, att några ansatser till regeneration i thymus här ej kunna spåras.

De hittills anförda försöken hafva bibringat mig öfvertygelsen, att det är ytterst vanskligt att äfven med användande af strängt lokaliserad behandling åstadkomma en för lymfocyternas utrotande ur thymus tillräckligt effektiv bestrålning, utan att detta samtidigt för djuret medför sådana skador, att döden inträffar, innan en fullt ovedersäglig regeneration af thymuskörteln inträdt.

Af Jonsons undersökningar öfver thymusinvolutionen efter svält hade emellertid framgått, att ett par veckors lindrig svält är tillräcklig att nedbringa thymusvikten hos unga kaniner till hälften eller mindre, men att å andra sidan djuren vid tillräcklig näringstillförsel hastigt repa sig efter en sådan behandling, och att thymus därvid snart återtager sin ursprungliga storlek. Det låg under sådana förhållanden nära till hands att försöka, om ej en kombination af svält med röntgenbestrålning skulle kunna utrota lymfocyterna i thymus på ett för försöksdjurens allmäntillstånd mera skonsamt sätt än enbar röntgenbehandling. Från denna synpunkt anlades serien VI.

Protokoll öfver serien VI.

Åtta stycken, ungefär 4 månader gamla kaniner, tillhörande en och samma kull och betydligt större och kraftigare än i föregående försöksserier. Vikt 1200—1400 gr.

Djuren fingo innan de bestrålades undergå 12 dagars svältkur, hvarunder utfodringen minskades så mycket, att de under hvarje dygn förlorade i medeltal bortåt 10 gr. i vikt. Två af djuren bibehöllos vid riklig tillgång till föda för åstadkommandet af nödig kontroll på, huru svälten i och för sig verkat. Efter svältens slut aflifvades ett af de svultna djuren och ett af kontrolldjuren (VI: a och VI: a_1), och därvid befanns det, att det djur, som stått på undernäring, blott hade en thymusvikt af 1.3 gr. och ett parenkymvärde af 0.908 gr., under det respektive vikter hos det andra djuret utgjorde 3.67 och 2.586 gr.

Af de öfriga 5 svultna djuren bestrålades därefter 4 stycken under tvenne dagar med två dagars mellanrum, två timmar första gången, tre timmar den andra. Partiell bestrålning af brösttrakten båda gångerna, hufvud och buk skyddades med blyplåtar. Efter den första bestrålningen fingo djuren åter riklig utfodring; de båda närmaste dagarna visade också samtliga dessa djur en betydande viktsökning, men härefter inträdde en stadig minskning i vikt. Ett af djuren aflifvades efter två dagar, då efter erfarenheten från föregående försöksserier lymfocyterna redan borde vara förstörda. De andra dödades efter respektive 7, 10 och 19 dagar. Samtidigt med det sista af de bestrålade djuren aflifvades dels ett af kontrolldjuren, som ej underkastats svält, (IV: b) och dels det andra af

Ser. VI. Öfversikt öfver dagliga förändringar i kroppsvikt, uttryckt i gram.

Djurets nummer	Behandling	1:a svältdagen	12:te svältdagen		2:dra beströn.-dag.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
VI: a	Ingen svält, ingen bestr.	1415	1630																						
VI: a_1	Svält. Ingen bestr.	1385	1260																						
1.	Svält + bestråln.	1255	1160	1200	1180	1170	1120	1120																	
2	Svält + bestråln.	1345	1190	1280	1280	1310	1250	1265	1275	1230	1160	1110	1080												
3	Svält + bestråln.	1275	1200	1260	1250	1260	1220	1200	1210	1190	1150	1135	1100	1070	1000	980									
4.	Svält + bestråln.	1415	1310	1390	1400	1450	1370	1410	1470	1450	1410	1390	1370	1370	1360	1350	1340	1320	1300	1260	1250	1250	1170	1150	1010
VI: b_1	Svält, följd af 22 d. full näring	1275	1070	1140	1180	1210	1280	1310	1345	1355	1370	1395	1430	1450	1460	1450	1450	1430	1450	1460	1500	1520	1510	1530	1530
VI: b.	Ingen svält. ing. beströl.	1245	1360	1400	1400	1430	1440	1435	1480	1480	1490	1510	1520	1550	1530	1500	1510	1500	1460	1480	1520	1520	1540	1550	1570

Ser. VI. Öfversikt öfver thymus- och mjältvikt uttryckt i gram.

Djurets nummer	Kroppsvikt på första svältdagen	Kroppsvikt på tolfte svältdagen	Kroppsvikt vid djurets aflifvande	Dag, efter hvilken djuret aflifvades	Absolut thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Anmärkningar.
VI: a	1415	1630	1630	12:te svältdagen	3 67	2.586	0.75	Ingen svält, ingen bestrålning.
VI: a_1	1385	1260	1260	12:te »	1.3	0.908	0.65	Svält. Ingen bestrålning.
1	1255	1160	1120	2:dra beströl.-dagen	0.74	0 109	0.50	Svält + bestrålning.
2	1345	1190	1080	7:de »	0.37	0.079	0.45	» »
3	1275	1200	980	10:de »	0.25	0.046	0.47	» »
4	1415	1310	1010	19:de »	0.32	0.031	0.52	» » [ingen bestrålning.
VI: b_1	1275	1070	1530	19:de »	2.7	1.968	0.90	Svält, därefter 22 d. full utfodring;
VI: b	1245	1360	1570	19:de »	3.3	2.409	0.70	Ingen svält, ingen bestrålning.

de djur, som undergått samma inknappning i utfodring som de 4 bestrålade, men som ej röntgenbehandlats (IV: b_1), detta i afsikt att visa, om och i hvad mån thymus åter förmått inom den tid, försöket omfattade, repa sig efter den af svälten allenast förorsakade accidentella involutionen. Som af efterföljande redogörelse framgår, visade sig detta vara fallet.

VI: a. Kontrolldjur. Vikt 1630 gr. Ingen svält.

Thymus 3.67 gr. Parenkymvärde 2.586 gr., däraf bark 2.208 gr. (85 %), märg 0.378 gr. (15 %). Lobuli skiljda åt af tämligen sparsam fettväf, beräknad till 1.084 gr. Märgen omgifves allsidigt af bark. Talrika mitoser. En del lymfkärl innehålla lymfocyter.

VI: a_1 Kontrolldjur. Vikt 1385—1260 gr. Svält i 12 dagar, aflifvad omedelbart efteråt.

Thymus 1.3 gr. Parenkymvärde 0.908 gr., hvaraf bark 0.523 (58 %), märg 0.385 (42 %). Lobuli skilda åt af fettväf; denna beräknades till 0.392 gr. och är alltså i förhållande till föregående stadium ej obetydligt reducerad. Märgen är starkt utvidgad på barkens bekostnad. En stor del lymfkärl alldeles proppfulla med lymfocyter. Mitoser mycket sparsamma. Degenererade, rundade reticulumceller, som i preparat, fixerade med Flemmings vätska, visa af osmium brunfärgade skållor i protoplasmat, förekomma här och hvar. På sina ställen finnes ett epitelialt randskikt på gränsen mot den interlobulära bindväfven.

N:r 1. Vikt 1255—1120 gr. Svält 12 dagar, bestrålad i 5 timmar. Aflifvad efter 2 dagar.

Thymus 0.74 gr. Parenkymvärde 0.109 gr. Lobuli ha antagit ett epitelialt utseende. Lymfocyterna äro förstörda på mycket få undantag när, hvilka ligga i lobulis centrum i närheten af kärlen därstädes både i bindväf och parenkym. Reticulumcellerna i allmänhet epitelartade. Utom en del röntgendegenererade former med ljus, vakuoliserad protoplasma förekomma också sådana innehållande af osmium brunaktigt färgade skållor och korn (Figur 16). På de få ställen, där lymfocyter ännu finnas kvar, ha reticulumcellerna behållit sin greniga karaktär och begränsa stora, vida maskor, i hvilka de mycket fåtaliga lymfocyterna ligga. I en del lymfkärl ligga enstaka lymfocyter. Inga mitoser ha anträffats. Bindväfven omkring lobuli framträder såsom ett ansenligt förtätadt, från den luckrare omgifvande väfnaden rätt väl afgränsadt lager.

En alldeles invid thymus liggande lymfkörtel är fattig på lymfocyter, men innehåller enstaka mitoser; den befinner sig synbarligen i tidigt regenerationsskede.

N:r 2. Vikt 1345—1080 gr. Svält 12 dagar, bestrålad i 5 timmar. Aflifvad efter 7 dagar.

Thymus 0.37 gr. Parenkymvärde 0.079 gr. Parenkymet af epitelialt utseende. Anhopningar af lymfocyter förekomma emellertid i midten af lobuli, saknas i kantpartierna. En stor del lymfkärl proppfulla med lymfocyter. Den perivaskulära bindväfven rikligt infiltrerad med dylika celler. Mitoser fåtaliga. De som finnas synas företrädesvis att döma efter storleken tillhöra reticulumceller. På de ställen, där lymfocyter finnas, ha reticulumcellerna bibehållit sin greniga beskaffenhet, på de lymfocytfria områdena är retiklet af epitelialt utseende. Utom vanliga typiska röntgendegenererade reticulumceller förekomma här liksom i föregående preparat, stora uppsvällda cellformer med protoplasmat genomsatt af skållor och korn. — Här och hvar finnas i parenkymet stora håligheter med ojämna konturer utfyllda med runda degenererade celler och korniga massor af eosinofil färgbarhet. Bindväfven omkring lobuli är förtätad.

N:r 3. Vikt 1275—980 gr. 12 dagars svält. 5 timmars bestrålning. Aflifvad efter 10 dagar.

Thymus 0.25 gr. Parenkymvärde 0.046 gr. Lobuli starkt afsmalnade. Lymfocyter mycket fåtaliga, men finnas dock spridda öfver hela parenkymet. Retikulumcellerna befinna sig i stor utsträckning i kornig degeneration. Röntgendegenererade sådana förekomma ytterligt sparsamt. Inga mitoser äro iakttagna. Bindväfven omkring lobuli är förtätad. Kärlen innehålla talrika stora leukocyter; sådana förekomma rikligt äfven i bindväf och parenkym. Hassals kroppar mycket fåtaliga.

N:r 4. Vikt 1415—1010 gr. Svält i 12 dagar, bestrålad i 5 timmar. Aflifvad efter 19 dagar.

Thymus 0.32 gr. Parenkymvärde 0.031 gr. (Figur 15). Parenkymet innehåller talrika lymfocyter. Dessa äro massvis anhopade både i perifera och centrala delar af lobuli. Här och hvar ligga grupper af degenererade reticulumceller, flere af ansenlig storlek och alla innehållande korn och skållor, som af osmium färgas brunaktiga (Figur 16). Inga cellformer med vakuoliserad protoplasma synas förekomma. Mellan lymfocyterna kunna iakttagas långsträckta ljusa kärnor tillhörande greniga reticulumceller af fullt normalt utseende. Mitoser synas förekomma ytterligt sparsamt. Inga Hassals kroppar ha anträffats. Bindväfven omkring lobuli starkt förtätad (Figur 15). Vissa delar af densamma äfvensom luckrare delar af den interlobulära bindväfven är infiltrerad med lymfocyter. Sådana finnas också i lymfkärlslumina. — Stora leukocyter finnas mycket talrikt både i parenkym, bindväf och kärllumina.

II b_1. Kontrolldjur. Vikt 1275—1530 gr. Svält i 12 dagar, aflifvad samtidigt med n:r 4, 22 dagar efter svältens slut.

Thymus 2.7 gr. Parenkymvärde 1.968 gr., däraf bark 1.546 (79%) gr., märg 0.422 (21 %) gr. Mikroskopiskt visar thymus intet abnormt.

II: b. Kontrolldjur. Vikt 1245—1570 gr. Ingen svält. Ingen bestrålning. Aflifvadt samtidigt med n:r 4. Thymus 3.3 gr. Parenkymvärde 2.409 gr., däraf bark 1.863 (77 %) gr., märg 0.546 (23 %) gr. Mikroskopiskt visar thymus intet abnormt.

Äfven i denna serie anger hvarken den absoluta eller den reducerade thymusvikten, att någon regeneration kommit till stånd. Tvärtom visa båda värdena en nästan kontinuerlig minskning.

Den mikroskopiska granskningen visar dock, att lymfocytmängden på de senare stadierna är ojämförligt mycket större än på det första, som är i det allra närmaste lymfocytfritt. Därför synes äfven här, trots det att thymusvikten sjunkit, en restitution af de lymfoida cellerna ha ägt rum.

Samma ordningsföljd som i ser. IV låter äfven här i det hela påvisa sig vid lymfocyternas uppträdande. Hos det första djuret ligga de få lymfocyter, som finnas, i centrum af lobuli. Några mitoser förekomma ej. I nästa stadium, efter 7 dagar, äro lymfocyterna mycket talrikare och ligga äfven här i vissa lobuli centralt, i andra äro de fördelade öfver hela parenkymet. Mitoser finnas, men synas företrädesvis förekomma i reticulumceller. Hos det tredje djuret äro visserligen lymfocyterna mindre talrika, men ligga spridda öfver hela väfnaden. Några mitoser synas ej förekomma. I det sista stadiet, efter 19 dagar, är trots den låga thymusvikten parenkymet mycket rikt på lymfocyter. Mitoser förekomma i detta stadium, men mycket sparsamt.

Degenererade reticulumceller finnas i alla stadier, men en stor del af dem visa ett annat utseende än hvad vid föregående försök iakttagits. Hos de båda första djuren finnes den vanliga formen med riklig, ljus och genomskinlig något finskummig protoplasma (Figur 8) men dessutom andra uppsvällda former, där protoplasmat är genomsatt af större och mindre, otydligt konturerade och oregelbundna skållor, som af osmium färgas brunaktiga (Figur 16) och efter fixering i Tel. vätska och färgning enligt Mallorys metod för bindväfsfärgning antaga en blåaktig eller smutsgrå färgton; i sådana preparat, som färgats med hämatoxylin-eosin, äro de rödfärgade och framträda mindre tydligt. Dessa kornigt degenererade celler tyckas nära motsvara de former, som Hammar (1906) beskrifver från den vanliga accidentella involutionen. Hos kontrolldjuret II: a, som

dödades omedelbart efter svälten, återfinnas också sådana celler. Sannolikt står därför deras förekomst i samband med den bestrålningen förutgående svältinvolutionen.

Utmärkande för alla stadierna är den förtätade bindväf, som omgifver parenkymet. En sådan förekommer ehuru mindre i ögonen fallande äfven i föregående försöksserier. Här är bindväfsförtätningen synnerligen utpräglad särskildt hos n:r 4 (Figur 15). Sannolikt har densamma blott uppkommit därigenom, att den interlobulära bindväfven vid parenkymets förminskning retraherat sig. Ofta visar den sig gå i djupa kråslikt buktiga veck. Äfven förekommer under svältinvolutionen en dylik bindväfsförtjockning. (Hammar 1906).

Slutligen uppträder här liksom i ser. IV hos de båda sista djuren — dödade efter 10 och 19 dagar — en stark invasion af polymorfkärniga leukocyter i thymus. Dessa förekomma både i bindväf och parenkym. Former med eosinofila, tydliga granulationer och hästskoformig kärna (pseudoeosinofila celler) äro talrikast. Allt tyder på, att de äro inkomna från blodet. Kärllumina innehålla talrika sådana, och mångenstädes påträffas leukocyter i själfva kärlväggarne, tydligen stadda på genomvandring. Äfven i normala fall finnas leukocyter stundom i afsevärd mängd i thymus; särskildt bruka större, i sönderfall inbegripna Hassals kroppar vara genomsatta af dylika. Leukocytinfiltrationen är emellertid i vissa af röntgenstadierna af en sådan omfattning, att den för tanken på en begynnande inflammation. Den återfinnes i alla stadier från 2:dra och 3:dje veckan (undantag III: 1, som endast bestrålats 1 $^1/_2$ timme) äfven i ett sådant fall, som IV: 6, där thymus, både hvad lymfocythalt och storlek beträffar, står ganska nära det normala. Under hvilka förhållanden röntgenbestrålningen framkallar denna förändring låter sig emellertid för närvarande icke angifvas.

Sammanfattning af försöken öfver regenerationen.

Af redogörelsen för dessa fyra sista försöksserier framgår, att i flere fall en regeneration af såväl reticulumceller som lymfocyter inträdde i thymus.

Har bestrålningen blott varit af lindrigare natur, talar allt för, att regenerationen förmedlas af på platsen kvarvarande intakta individer af de båda cellslagen; med andra ord en autochton mitotisk förökning af såväl reticulumceller som lymfocyter är då det mest i ögonen fallande momentet vid regenerationen.

Något annorlunda gestalta sig förhållandena efter starkare bestrålningsgrader. Degenerativa förändringar inträda då i det öfvervägande antalet af barkens epitelceller. Det är företrädesvis inom detta parenkymområde, som man finner de vakuoliserade uppsvällda cellformerna. Äfven kärnanhopningarna förekomma företrädesvis här. Båda dessa slag af cellbilder försvinna efter hand, utan att i samband med dem några mitoser stått att upptäcka. I märgen saknas dessa bilder ej heller alldeles, men äro här anmärkningsvärdt sparsammare. Det synes mig därför icke osannolikt, att efter starkare bestrålning det forna barkretiklet i många fall nästan fullständigt upplöses och försvinner, samt att retiklets regeneration då hufvudsakligen utgår från märgens något mera resistenta celler.

Svårare att besvara är frågan om lymfocyternas härkomst vid regenerationen, sedan de genom kraftig bestrålning (eventuellt kombinerad med svält) bragts att helt och hållet eller nästan fullständigt försvinna. Det är uppenbarligen blott efter sådan höggradig involution, som regenerationen af lymfocyterna erbjuder tillräckligt fasta hållpunkter, för att af densamma skall kunna förväntas någon belysning af frågan om thymuslymfocyternas ursprung.

Vid bedömandet af denna fråga är den naturliga utgångspunkten den i ögonen fallande omständigheten, att i regenerationens tidigaste skede regelbundet en mängd lymfocyter finnas i den perivaskulära bindväfven samt i de med denna bindväf i lobulis inre inträngande lymfkärlen. Dessa sistnämnda äro ej sällan bokstafligen fullproppade med sådana celler och äfven rundcellsinfiltrationen af bindväfven är vanligen högst betydlig. (Figur 14.)

Hvarifrån komma nu dessa i tidigare skeden antingen alls icke eller åtminstone ej i samma myckenhet förekommande lymfocyter? A priori låta för deras uppträdande tre möjligheter tänka sig: antingen hafva de uppstått in loco, eller också hafva de från thymusparenkymet tillförts bindväfven och lymf-

kärlen, eller hafva de såsom tredje möjlighet utifrån inkommit i thymus.

Af dessa möjligheter låter den förstnämnda utan vidare afvisa sig. Mitoser hafva ej anträffats bland dessa celler, ej heller finnes något annat tecken på en lokal proliferation af cellerna i fråga.

Beträffande det eventuella ursprunget ur thymusparenkymet är till en början att märka, att deras härstamning från reticulumcellerna äfvenledes ej gärna är tänkbar. Dessa befinna sig vid denna tidpunkt till största delen stadda i degenerativa förändringar, ett förhållande, som äger rum ännu sedan regenerationen af lymfocyter fortgått en relativt lång tid. Ej heller låta några mitoser inom retiklets formelement under denna tid påvisa sig.

Härstamma de i bindväfven och lymfkärlen förekommande lymfocyterna från thymusparenkymet, är det sålunda på parenkymets lymfocyter, man har att tänka. Den möjligheten låter ej heller alldeles afvisa sig, att en utvandring från parenkymet ut i bindväfven och vidare in i lymfkärlen ägt rum. Det skulle då ej handla om en begynnande regeneration, såsom jag tolkat bilderna, utan om en involution genom lymfocytutvandring, såsom exempelvis vid inanition synes äga rum. Man skulle väl då närmast hafva att tänka sig saken så, att denna involution vore en indirekt följd af bestrålningen, framkallad genom den nedsättning af allmäntillståndet, som denna orsakar, ej en direkt »röntgeninvolution», då ju denna såsom ofvan visats karaktäriseras af ett sönderfall in loco, ej en utvandring af lymfocyterna.

Mot en dylik tolkning af bilderna talar dock åtskilligt. Lymfocytöfversvämningen af bindväf och lymfkärl förekommer äfven i stadier, då lymfocyterna i parenkymet äro helt få och på vissa områden förekomma så sparsamt, att de i stort sedt kunna sägas alldeles saknas. Äfven inom parenkymets lymfocyter saknas vid denna tidpunkt mitoser helt och hållet; ja detta är förhållandet äfven sedan — såvidt man genom jämförelse af närstående likformigt behandlade stadier kan döma — parenkymets lymfocytrikedom åter anmärkningsvärdt ökats. Slutligen strider just förekomsten af otvetydiga regenerationsstadier hos djur af samma kull, och som undergått samma behandling, men något senare aflifvats, mot antagandet, att en involution

alltjämt skulle försiggått. Processen dokumenterar sig i sitt fortsatta förlopp såsom en regeneration.

Återstår då den tredje möjligheten af en lymfocyttillförsel utifrån. Här bör till en början framhållas, hurusom i preparaten allt saknas, som skulle kunna tyda på en invandring från blodkärlen. I intet enda fall finnas lymfocyter i större mängd i blodkärlslumina, och ej heller ha några genomvandringsbilder af lymfocyter trots ingående undersökning anträffats i kärlväggarne.

Det återstår mig då hufvudsakligen blott ett sätt att tyda dessa bilder, nämligen såsom uttrycket för en invandring genom lymfvägarna. Ursprunget till dessa invandrade lymfocyter vore då att söka i andra delar af kroppen. Närmast vore väl att tänka på de i thymus omedelbara närhet belägna mediastinala lymfkörtlarna. Dessa kunna nämligen, såsom af serien V framgår, efter lokal bestrålning redan efter två dygn äga en i det närmaste normal lymfocythalt.

Ett sådant antagande af en lokal tillförsel strider ej heller mot, hvad man på annat håll trott sig kunna konstatera. Jag erinrar här blott om, att Ribbert antagit en liknande process såsom förklaring, bland andra, på lymfocyternas uppträdande vid vissa inflammatoriska processer.

Ett ytterligare stöd för tydandet af dessa bilder såsom bevis på en tillförsel af lymfocyter på lymfvägarna vid dessa regenerativa processer lämnas af Jonsons undersökningar öfver regenerationen efter inanitionsinvolutionen. Jonson nedbringgade först thymusvikten genom svält från 2.1 gm (parenkymvärde 1.8 gm) hos 1:sta kontrolldjuret till 0.02 gm (par. 0.004 gm) och fick sedan genom att åter sätta djuren på full näring thymusvikten att stiga till 1.95 gm (par. 1.59 gm). Under hela regenerationsperioden voro äfven här lymfvägarna fullproppade och den perivaskulära bindväfven infiltrerad med lymfocyter, tydande på att en tillförsel utifrån af sådana celler ägde rum i mycket stor utsträckning.

Hur länge denna invandring pågår, undandrager sig för närvarande bedömandet. Blott så mycket är klart, att, sedan lymfocytmängden i thymusparenkymet nått ett visst omfång, mitotisk delning börjar uppträda, och att dessa snart i stor mängd förekommande mitoser då måste tillskrifvas en mycket väsentlig andel af lymfocyternas efterföljande förökning, ehuru

äfven då lymfocytrikedomen i bindväf och lymfkärl kan vara ganska stor.

Lymfocyttillförseln till thymus under regenerationen skulle sålunda äga rum längs de i parenkymets inre delar inträngande perivaskulära bindväfsstråken. Härigenom får också sättet för lymfocyternas utbredning inom parenkymet under regenerationen en klarare belysning. I processens tidigare skeden innehålla blott de centrala delarna af lobuli lymfocyter (figur 13, IV: 1, 2, 3 m. fl.): i något senare stadier kan hela parenkymet nästan likformigt vara genomsatt af dylika, om man bortser från de lymfocytfria fläckar, som vanligen äfven då här och hvar förekomma i kantpartierna, och som hufvudsakligen utgöras af grupper af uppsvällda reticulumceller äfvensom af protoplasmafattiga kärnanhopningar — alltså ännu kvarstående degenerationsbilder. (IV: 4 och 5.)

Till sist synes — i de längst regenererade fallen — ett mera lymfocytfritt centralt område utbildas i lobuli, hvilket uppenbarligen motsvarar märgen, äfven om detsamma är relativt taget af mycket mindre utsträckning än märgen normalt äger (III: 4, IV: 6.).

Är den uppfattning riktig, som jag här uttalat rörande regenerationsförloppet af thymus, sedan den genom röntgenbestrålning nästan fullständigt befriats från sina lymfocyter, skulle regenerationen i mycket gå fram på samma vägar, som involutionen vid nutritionsrubbningar. Såsom Hammar 1905 och 1906 framhållit, är nämligen vid denna art af accidentell involution lymfocyternas mängd i märgen förökad, samtidigt med att den minskats i barken, och detta ända därhän, att skillnaden mellan dessa båda parenkymområden kan hafva utplånats. Härtill kommer infiltrationen af bindväfven med lymfocyter och öfverfyllnaden af lymfvägarna med sådana celler; med ett ord en serie bilder af liknande utseende, men af omvänd ordningsföljd mot dem, jag vid regenerationen funnit.

3. Försök öfver röntgenstrålarnes indirekta verkan på thymus.

Redogörelse för försöken.

Vid alla hittills anställda försök hade brösttrakten exponerats och thymus sålunda direkt utsatts för strålarnes inverkan. Det syntes mig emellertid äfven angeläget att afgöra, huruvida thymus undergår några förändringar, om experimenten i stället ordnas så, att thymustrakten skyddas för de från röret utgående strålarne, under det att kroppen i öfrigt i största möjliga utsträckning bestrålas, huruvida alltså någon indirekt verkan af kraftig röntgenbehandling låter påvisa sig i thymuskörteln.

Det var egentligen två spörsmål, som föranledde dessa försök. Å ena sidan frågan, om lymfocytförstörelser i öfverensstämmelse med Heinekes m. fl:s åsikt endast ägde rum i sådana lymfoida organ, som voro direkt utsatta för bestrålningen, och om kärnsönderfallet sålunda var att tillskrifva strålarnes direkta verkan på den lymfoida väfnaden, eller om detsamma i enlighet med en först af Linser och Helber (1905) framkastad tanke var att hänföra till inverkan af leukolytiska ämnen, som vid bestrålningen skulle uppstå i blodet. Ett positivt utslag — kärnsönderfall i den skyddade thymus — skulle då tänkas tala för leukolysinteorin, ett negativt emot densamma. Om det skulle visa sig, att några förstörelser ej uppkomme i de skyddade lymfoida organen, kunde man å andra sidan möjligen vänta sig att få en annan fråga belyst, nämligen, om thymus, sedan lymfocyterna genom dylik partiell bestrålning blifvit förstörda i blodet och i afsevärda delar af den lymfoida apparaten, med sitt lymfocytförrad bidrager att fylla de uppkomna bristerna.

Experimentella undersökningar i denna riktning öfver thymuskörtelns inflytande på regenerationen af leukocyter efter sådana ingrepp, som åstadkomma mera omfattande förstörelser af dessa celler, äro förut utförda af Braunschweig (1891), som genom åderlåtningar, insprutning af blodkroppsgifter (cyanjod, toluylendiamin) och mjältexstirpationer sökte minska de hvita blodkropparnes antal. Blodkroppsräkningar utfördes dock ej. Sedermera undersökte han thymus för att utröna, om detta organ visade några tecken, tydande på ett deltagande i regenerationen af de hvita blodkropparne. Hans undersökningar gåfvo emellertid ett negativt resultat. Någon kompensatorisk hypertrofi eller ökning af mitosantalet öfver det normala lät sig ej konstatera i thymus i olikhet mot hvad fallet var i lymfkörtlarne. Såsom försöksdjur användes, hundar, råttor och kattor, hufvudsakligen fullvuxna individer, där thymus redan var underkastad en betydande åldersinvolution. Äfven Petrone (1904) har anställt liknande försök med åderlåtningar och insprutning af blodkroppsgifter på unga hundar. Resultatet blef en stark förminskning i thymus storlek ända till dess nästan fullständiga atrofi, under det att kroppsvikten var stationär eller ökades långsamt. De medel, Braunschweig och Petrone använde sig af, voro emellertid i det afseendet underlägsna röntgenbestrålning, att man med dem i hufvudsak endast kunde inverka på leukocyterna i blodet, under det att man i röntgenbehandling har ett medel att i mycket stor utsträckning förstöra lymfocyterna såväl i blodet som i den lymfoida väfnaden inom de bestrålade kroppsdelarne, och detta utan att i alltför hög grad skada allmäntillståndet.

Försök öfver en dylik indirekt verkan af röntgenbestrålning ha mig veterligen förut ej utförts vis-à-vis thymus. Däremot har Heineke i ett par af sina talrika experiment undersökt lymfkörtlar, som under behandlingen skyddats af blyplåt, utan att i desamma finna några förändringar.

Hans försök omfattade två hundar, på hvilka mjälttrakten bestrålades med medelmjuka rör i resp. 1 och 2 timmar, under det att hufvud, hals och bröst voro täckta af blyplåt. Djuren aflifvades efter 14 och 15 timmar. I mjälte och mesenteriala lymfkörtlar återfunnos de vanliga sönderfallsbilderna, halslymfkörtlarne visade sig däremot vara af normalt utseende.

De försök, jag varit i tillfälle att utföra öfver röntgenstrålarnes indirekta verkan på thymus, äro serierna VII, VIII IX och X.

Försöksanordningen har därvid varit följande:

Djuren lågo under bestrålningen uppspända i ryggläge. Brösttrakten täcktes af 1 ½ mm:s blyplåt, hvilken liksom ett harnesk omslöt thorax, kaudalt sköt något nedanför processus xiphoideus, kefalt sträckte sig upp öfver större delen af halsen och på sidorna hade hål för öfre extremiteterna.

Att blyplåten, som användes, ej genomträngdes af röntgenstrålarne, förvissade jag mig om genom att innesluta en fotografisk film mellan två sådana blyplåtar, omsorgsfullt sluta till springorna med bly, för att hindra sekundärstrålar att tränga in, och sedan exponera i fyra timmar. Vid framkallning visade filmen ingen skillnad från oexponerad kontrollfilm.

Anordningen var för öfrigt densamma som vid föregående experiment. Alla djuren i samma serie bestrålades samtidigt i en seance, aflifvades därpå efter olika lång tids förlopp. Utom thymus undersöktes också mjälte, processus vermiformis, och lymfkörtlar från olika delar af kroppen — från hals, axill, mediastinum, mesenteriets rot (pancreas Aselli) och inguinaltrakten, hvarigenom det var möjligt att följa förstörelse- och regenerationsprocesserna både i de delar af den lymfoida apparaten, som bestrålats, och de, som skyddats för direkt strålverkan.

Protokoll öfver serien VII.

Sex kaniner af samma kull. Ålder 4 ½ månad. Kroppsvikt 864—1480 gm. Bestrålades i 4 timmar, hvarvid thymustrakten skyddades af 1 ½ mm. tjock blyplåt. Aflifvades efter 11 timmar till 7 dagar. Ett kontrolldjur.

VII: A. Kontrolldjur. Vikt 1300—1420 gm.

Thymus: 1.7 gm. Parenkymvärde 1.236 gm, däraf bark 0.831 gm (68 %), märg 0.405 gm (32 %). Organet af normal byggnad.

N:r 1. Vikt 864 gm. Aflifvad efter 11 timmar. Vid sektionen upptäcktes en mer än hasselnötstor, benhård svulst på ena sidan af underkäken med ett sådant läge, att den måste ha afsevärdt försvårat tuggningen.

Ser. VII.

De dagliga förändringarne i kroppsvikt från bestrålningsdagen till djurets dödande, ökningen i vikt under försöket, thymusvikt, parenkymvärde och mjältvikt i gram, antal mitoser[1] per mm.[3] parenkym.

Djurets nummer	Kroppsvikt: Bestrålningsd.	1	2	3	4	5	6	7	Tillväxt	Thymusvikt	Parenkymvärde	Antal mitoser per mm.[3] parenkym	Mjältvikt	Anmärkningar
VIII: A	1300	1320	1420						+120	1.7	1.236	14500	0.65	Kontr. dj.
1	864								—	0.35	0.110	3600	0.55	
2	1230	1260	1310						+ 80	0 65	0.501	11000	0.40	
3	1350	1382	1460	1480	1370				+ 20	0.60	0.366	6000	0.65	
4	1340	1370	1400	1410	1390	1380			+ 40	0.80	0.511	11000	0.65	
5	1350	1320	1360	1400	1370	1380	1400	1400	+ 50	0.65	0.371	12000	0.65	

Thymus: 0.35 gm. Parenkymvärde 0.11 gm. Lobuli betydligt afsmalnade. Kantpartierna jämförelsevis fattiga på lymfocyter och af epitelartadt utseende, de centralare delarne lymfocytrikare. Här och hvar förekomma pyknotiskt förändrade lymfocytkärnor. Kärnfragment, som med säkerhet kunna tydas såsom tecken på, att ett sådant sönderfall, som förekommer vid direkt bestrålning, här ägt rum, kunna dock ej iakttagas ej heller fagocyter. En del lymfkärl innehålla lymfocyter, dock ej i påfallande riklig mängd. Inne i parenkymet förekomma talrika leukocyter med eosinofil cellkropp (pseudoeosinofila). — Den mikroskopiska bilden visar det utseende, som thymus erhåller vid långt framskriden af inanition förorsakad involution.

Folliklarne i *mjälte* och *processus vermiformis* innehålla massor af kärnfragment, till större delen inneslutna i stora fagocyter. *Mesenteriala* och *inguinala lymfkörtlar* motsvara till utseendet Heinekes beskrifningar från samma stadier. Väfnaden är alldeles öfversållad af starkt färgade kärnfragment. Intakta lymfocyter synas knappast förekomma. Fagocyter talrika och af betydande storlek. Proliferationscentra innehålla stora protoplasmarika, epitelliknande, eosinofila celler; inne i desamma finnas strödda kromatinkorn, mellan cellerna ligga kärnfragmenten i stor mängd. Fagocyter förekomma äfven i rand- och märgsinus. *Mediastinala lfk.* visa en från normalpreparat i afsevärd grad afvikande struktur. (Textfigur 6). Barkområdet är mycket förtunnadt och inskränker sig till en smal rand omkring körteln. Tydligt utvecklade proleferationscentra finnas ej, möjligen kunna de små knutformiga förtjockningar, som på sina ställen finnas i barkzonen tydas såsom motsvarigheter till dylika. Barken är fattig på

[1] Mitosernas antal har beräknats efter den af Jonson (1908, sid. 484) angifna metoden.

lymfocyter, de retikulära elementen framträda tydligt. Inga fagocyter eller epiteloida celler kunna iakttagas. Märgsinus är betydligt utvidgad och utgör hufvudmassan af körteln, innehåller endast enstaka lymfocyter, under det att bindväfsretiklet framträder mycket tydligt, hvarföre snittet närmast liknar ett skaksnitt. Märgsträngarne äro mycket smala och cellfattiga, innehålla mycket fåtaliga lymfocyter.

N:r 2. Vikt 1230—1310 gm. Aflifvad efter 2 dagar.

Thymus: 0.65 gm. Parenkymvärde 0.501 gm. I en del lobuli är parenkymet tämligen likformigt genomsatt af lymfocyter utan utpräglad skillnad mellan märg och bark, i andra äro lymfocyterna företrädesvis anhopade i centrum. En del lymfkärl innehålla stora mängder lymfocyter.

Mjältfollikarne innehålla talrika lymfocyter och äro af normalt utseende. I *proc. vermif.* äro en del folliklar lymfocytrika, andra bestå nästan uteslutande af något uppsvällda retikulumceller, mellan hvilka polynukleära leukocyter ligga i ganska stort antal. — *Mesent. lfk*: barkområdet innehåller lymfocyter, dock betydligt fåtaligare än i normalpreparat och är af ungefär normal utsträckning. Proliferationscentra finnas ej. Lökfjällsformigt anhopade epiteloida celler, liknande dem Heineke beskrifvit, finnas i grupper, till läge och antal motsvarande proliferationscentra. I själfva kantpartierna af barken finnas ställen där lymfocyterna ligga något tätare. *Inguin. lfk.*, cellfattiga, i randpartierna finnas lymfocytanhopningar, till storlek och mängd påminnande om prolif. centra, dock utan det karaktäristiska cellfattigare midtpartiet. Innanför dessa lymfocythopar ligga epiteliala cellgrupper. *Axillar-* och *mediastinala lfk.* afvika ej från normalpreparat.

N:r 3. Vikt 1350—1370 gm. Aflifvad efter 4 dagar.

Thymus: 0.60 gm. Parenkymvärde 0.366 gm. I vissa lober ingen utpräglad skillnad mellan märg och bark, i andra är märgen rikare på lymfocyter. Talrika lymfkärl äro fyllda med lymfocyter. Randskikt af epiteloida celler kan här och hvar iakttagas.

Mjältfolliklar af normalt utseende. Af lymfolliklarne i *proc. vermif.* äro en del rika på lymfocyter, andra bestå hufvudsakligen af uppsvällda retikulumceller. *Mesent. lfk.*: barkområdet lymfocytrikt och af normal utsträckning. I randpartierna af detsamma finnas talrika ställen af epitelartadt utseende, som äro fria från lymfocyter och delvis synas undergå nekros. De yttre delarne af dessa utgöras af epitelliknande celler med ljus aflångt oval kärna bland hvilka mångkärniga jätteceller och talrika leukocyter förekomma. Inemot centrum utplånas cellgränserna, kärnorna förlora sin färgbarhet och protoplasman antager en skållig nekrotisk karaktär. — I de lymfocythaltiga delarne af barken finnas väl utbildade proliferationscentra. Leukocyter finnas i påfallande riklig mängd både i bark, märgsträngar och lymfsinus. *Inguin. lfk.* af normal byggnad. *Mediast. lfk.* förstorade, barkområdet dock mycket smalt, märgsinus afsevärdt utvidgadt. Likna axill. lfk. från n:r 1.

N:r 4. Vikt 1340—1380 gm. Aflifvad efter 5 dagar.

Thymus: 0.80 gm. Parenkymvärde 0.511 gm. (Figur 17 pl. III). De centralare delarne af lobuli äro något rikare på lymfocyter än de perifera områdena. Med lymfocyter utfyllda lymfkärl förekomma talrikt. Epiteloida partier ofta bemängda med leukocyter finnas på sina ställen i barkpartierna.

Mjältfolliklar af normalt utseende. *Proc. verm.*: de närmast muskellagret liggande folliklarne utgöras öfvervägande af epiteloida celler jämte fåtaliga lymfocyter, likaså den rad af lymfolliklar, som ligger närmast tunica mucosa. Mellan dessa follikelrader ligga väl utvecklade folliklar med normal lymfocytrikedom, i hvilka epiteloida celler knappast förekomma. *Mes. lfk.*: i barkområdet finnas små grupper af koncentriskt anordnade epiteloida celler, eljest är utseendet normalt. *Inguinala* och *mediast. lfk.* normala.

N:r 5. Vikt 1350—1400 gm. Aflifvad efter 7 dagar.

Thymus: 0.65 gm. Parenkymvärde 0.371 gm. I en del lobuli tydlig uppdelning i bark och märg, i andra åter är parenkymet af likartadt utseende i perifera och centrala delar. Lymfocytfyllda lymfkärl förekomma, men ej så talrikt som hos föregående djur.

Mjältfolliklar normala. *Proc. verm.*: folliklarne lymfocytrika, i en del finnas jämförelsevis fåtaliga uppsvällda celler med svagt färgad kärna och skålligt degenererad citrongult pigmenterad protoplasma. *Mes. lfk.* af normalt utseende, undantaget förekomsten af epiteloida cellgrupper, som stundom äro nekrotiskt förändrade, och på sina ställen innehålla leukocyter. *Ing. lfk.*: epiteloida celler, eljest normala. *Axill-* och *mediast. lfk.* med förstorad märgsinus och tunt barklager, påminnande om n:r 1 och 3. Epiteloida celler finnas i barken äfvensom leukocyter i afsevärd mängd.

Denna serie visar otvetydigt, att en kraftig röntgenbehandling hastigt framkallar en betydande nedsättning i thymusvikten, äfven om detta organ varit skyddadt för direkt inverkan af bestrålningen. Den är emellertid hufvudsakligen ägnad att belysa involutionsprocessens förlopp under dess senare skeden. Den talrika förekomsten af utvandringsbilder tyder på, att lymfocyterna då i relativt stor utsträckning lämna thymus. Däremot gifver försöket ingen säker hållpunkt för bedömandet af, huru involutionsprocessen inledes, och huru den ter sig i tidigare stadier. Af thymus vikt och struktur hos det första försöksdjuret kan knappast några slutsatser härom dragas. Hos detsamma förekom nämligen omständigheter — en svulst på underkäken, låg kroppsvikt — som visade hän på, att en accidentell involution troligtvis förelegat, redan innan bestrålningen

verkställdes. Det gällde därför vid nästa försök att framför allt söka vinna kännedom om involutionsprocessens förlopp under tidigare stadier. I nästa serie, som för öfrigt anordnades på samma sätt, aflifvades därför djuren tidigare.

Protokoll öfver serien VIII.

Sex kaniner af samma kull. Kroppsvikt 720—570 gm. Fem bestrålades i 4 timmar, thymustrakten skyddades därunder af 1 $^1/_2$ mm:s blyplåt. Aflifvades efter 8 timmar — 9 dagar. Ett kontrolldjur.

Ser. VIII.

De dagliga förändringarne i kroppsvikt från bestrålningsdagen till djurets aflifvande, ökningen eller minskningen i vikt under försöket, thymusvikt, parenkymvärde och mjältvikt i gm.

Djurets nummer.	Kroppsvikt											Thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Tid för aflifvandet
	Bestrålningsdag.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Minskn. i vikt				
VIIIA	720										—	0.60	0.430	0.25	Kontrolldjur
1	680										—	0.80	0.565	0.35	8 timmar
2	600										—	0.35	0.240	0.25	16 »
3	680	640									40	0.65	0.477	0.30	24 »
4	630	570	570								60	0.35	0.246	0.35	36 »
5	650	620	640	640	640	630	630	620	600	600	50	0 20	0.111	0.30	9 dagar.

VIII: a. Kontrolldjur. Vikt 720 gm.

Thymus: 0.60 gm. Parenkymvärde 0.43 gm, däraf bark 0.321 gm. (75 %), märg 0.109 gm. (25 %). Thymus af normal byggnad.

N:r 1. Vikt 680 gm. Aflifvad efter 8 timmar.

Thymus: 0.80 gm. Parenkymvärde 0.565 gm, däraf bark 0.390 gm (69 %), märg 0.175 gm (31 %). Lobuli af normal bredd, tydlig uppdelning i bark och märg. Barken, som är rik på lymfocyter, är öfversållad af ljust färgade fläckar af cirka 50 μ:s genomskärning. (Figur 18 pl. III.) Dessa visa sig vid starkare förstoring innehålla fagocyter med inneliggande kärnfragment. Fagocyternas protoplasma är ljust färgad och genomskinlig, kromatinkulorna i desamma äro jämförelsevis fåtaliga. (Fig. 19 pl. III.) Lymfocyterna i organet äro i öfvervägande mängd oskadade och hafva normal kärnstruktur, här och hvar finnas dock starkt färgade, basofila kromatinkorn, tydande på, att kärnsönderfall, liknande det, som förekommer vid direkt bestrålning, ägt rum. — En del lymfkärl innehålla rätt talrika lymfocyter.

Mjältfolliklarne innehålla massor af kärnfragment. I *proc. verm.* äro lymfocyterna i stor utsträckning stadda i sönderfall. I många af folliklarne har midtpartiet afsequestrerats och ligger i en cysta, alltså bilder som påminna om hvad som ofvan är beskrifvet från thymus. (Figur 23 pl. III.) Fagocyter finnas mycket talrikt, nästan hvarje reticulumcell synes vara fullproppad med kärnfragment. Oskadade lymfocyter kunna knappast urskiljas. I *mes. lfk.* äro lymfocyterna i stor utsträckning stadda i sönderfall. Oskadade sådana förekomma blott till ringa antal. *Mediast.* och *axill lfk.* normala, frånsedt förekomsten på enstaka ställen af kärnfragment, vanligen upptagna af fagocyter.

N:r 2. Vikt 600 gm. Aflifvad efter 16 timmar.

Thymus: 0.35 gm. Parenkymvärde 0.240 gm, däraf bark 0.193 gm (80 %), märg 0.047 gm (20 %). Lobuli något afsmalnade. Skillnaden mellan märg och bark väl markerad. Barken gör ett lymfocytfattigt intryck. Kärnfragment förekomma knappast. En del stora ljust färgade celler med genomskinlig protoplasma innehålla af eosinet färgade skållor. De synas vara fagocyter, i hvilka upplösningen af kärnfragmenten är i det närmaste afslutad.

Mjältfolliklar små cellfattiga, innehålla en del oskadade lymfocyter, men däremot knappast kärnfragment och fagocyter. Folliklarne i *proc. vermif.* äro mycket fattiga på oskadade lymfocyter. Kärntragment och fagocyter finnas i en del, men i relativt liten mängd. Vissa folliklar innehålla i sin midt en cysta, i hvilken kärnfragment, delvis inneslutna i fritt liggande fagocyter, förekomma. Hufvudmassan af väfnaden utgöres af något uppsvällda reticulumceller. Hopar af mera ansvällda epiteloida celler förekomma också. *Mes.* och *ingu. lfk.* bestå hufvudsakligen af retikulära element, lymfocyterna äro på få undantag när förstörda och resterna af desamma upplösta. Här och hvar finnas dock smärre hopar af kärnfragment äfvensom fagocyter. *Axill-* och *med. lfk.* synas vara af normal byggnad.

N:r 3. Vikt 680—640 gm. Aflifvad efter 24 timmar.

Thymus: 0.65 gm. Parenkymvärde 0.477 gm, däraf bark 0.341 gm (71 %), märg 0.136 gm (29 %). Parenkymet tydligt uppdeladt i märg och bark. Här och hvar i barken finnas stora celler med genomskinlig protoplasma. Lymfkärl, fyllda med lymfocyter talrika. Eljest ingen påtaglig afvikelse från normalpreparat.

Mjältfolliklar små, innehålla utom intakta lymfocyter epiteloida celler. I *mes. lfk.* är sönderfallet afslutadt och kärnresterna borta. De reticulära elementen utgöra körtelns hufvudmassa. Lökfjällsformigt anordnade epiteloida celler finnas i barkområdena, som äfven särskildt i sina inre delar innehålla jämförelsevis talrika oskadade lymfocyter. Proliferationscentra saknas. *Axill-lfk* af samma utseende som *med. lfk.* hos VII: 1. Barkområdet tunt, märgsinus betydligt utvidgad, märgsträngar försmalade, lymfocytfattiga. *Mediast. lfk.*, barkområdet ej fullt så reduceradt, eljest är strukturen ungefär densamma.

N:r 4. Vikt 630—570 gm. Aflifvad efter 36 timmar.

Thymus: 0.3 gm. Parenkymvärde 0.246 gm, däraf bark 0.17 gm (69 %), märg 0.76 gm (31 %). Barklagret något förtunnadt, skillnaden mellan märg och bark utpräglad. På en del ställen finnes ett epitelialt randskikt, på sina ställen genomsatt af leukocyter. Hela thymus synes vara jämförelsevis lymfocytfattig. I lymfkärlen ligga talrika lymfocyter.

Mjältfolliklarne af normalt utseende. Folliklarne i *proc. vermif.* äro i det närmaste lymfocytfria. I vissa af dem finnes i midten en stor cysta innehållande nekrotiskt förändrade celler. Hufvudmassan af folliklarne bildas af uppsvällda reticulumceller, mellan hvilka stora massor af leukocyter (polymorfkärniga och polynucleära) ligga invandrade. I blodkärlens lumina och väggar påträffas också leukocyter. *Mes. lfk.* mycket lymfocytfattiga innehålla ej proliferationscentra; de reticulära elementen framträda tydligt. Epiteloida celler i koncentrisk anordning finnas i barkpartierna. Leukocyter förekomma talrikt. *Ing. lfk.* innehålla ganska talrika lymfocyter. *Axill-* och *mediast. lfk.* af normal byggnad.

N:r 5. Vikt 650—600 gm. Aflifvad efter 9 dagar.

Thymus: 0.20 gm. Parenkymvärde 0.111 gm, däraf bark 0.064 gm (58 %), märg 0.047 gm (42 %). Lobuli betydligt försmalade. interlobulär bindväf ödematöst uppsvälld. Väl markerad uppdelning i märg och bark. Märgen utvidgad i förhållande till barken. Organet gör intryck af att vara underkastadt en omfattande accidentell involution. Parenkymet innehåller talrika leukocyter.

Mjältfolliklar normala. Af folliklarne i *proc. vermif.* finnas endast en rad, och dessa äro små och lymfocytfattiga. (Fig. 24 pl. III.) Närmast muskellagret finnas i bindväfven enstaka eller gruppvis liggande, nekrotiska, gulpigmenterade cellhopar, som tydligen utgöra resterna af de förstörda folliklarne. *Mes. lfk.* Märgsinus utvidgad, barkområdet jämförelsevis smalt, men af normal byggnad, frånsedt förekomsten af epiteloida cellanhopningar. *Mediast. lfk.* Märgsinus utvidgad, barkområdet förtunnadt. *Axill. lfk.* normala.

Af denna serie framgick, att ett lymfocytsönderfall uppkommer äfven i sådana lymfoida organ, som under behandlingen genom blybetäckning skyddats för de från röret utgående strålarne. En bestämd skillnad förelåg dock i förstörelseprocessernas intensitet: i de direkt bestrålade lymfoida organen — folliklar i mjälte och processus vermiformis, mesenteriala och inguinala lymfkörtlar — voro lymfocyterna på få undantag när förstörda, i de skyddade delarna af den lymfoida apparaten — thymus, mediastinala och axillära lymfkörtlar — var däremot det stora flertalet af lymfocyterna oskadade, endast ett fåtal tycktes ha gått under på grund af behandlingen. Under sådana

omständigheter syntes förekomsten af leukolytiska ämnen i blodet blott kunna anses bevisad under den förutsättning, att förefintligheten af en från centra i de bestrålade kroppsdelarne utgående sekundärstrålning läte sig uteslutas. Vid nästa försök vidtogos därföre särskilda åtgärder (se försöksprotokoll ser. IX) att påvisa den eventuella förekomsten af dylika sekundärstrålar.

Utom kärnsönderfallet iakttogs i denna serie (ser. VIII) en energisk utvandring af lymfocyter ur thymus, äfven i så tidiga stadier som 24 och 36 timmar efter behandlingen. Hos det sista djuret — aflifvadt efter 9 dagar — har thymus samma utseende som vid en framskriden accidentell involution.

Vid följande försök, ser. IX, användes kortare exponeringstid för att få afgjordt, om samma förändringar i thymus, kärnsönderfall och lymfocytutvandring, framkallas äfven af lindrigare indirekt röntgenbestrålning. Min förhoppning, att vid sådan försöksanordning kärnsönderfallet skulle kunna i betydligare grad förekommas, utan att därför utvandringen uteblef, förverkligades i hufvudsak, såsom af det följande framgår.

Protokoll öfver ser. IX.

Tre kaniner af samma kull. Vikt 700—750 gm. Bestrålningstid 1 1/2 timme. Thymustrakten skyddad af 1 1/2 mm:s blyplåt. Djuren aflifvades efter 10 timmar, 2 och 3 dagar. Intet kontrolldjur.

I afsikt att påvisa förekomsten af sekundärstrålning i de delar af kroppen, som täcktes af blyplåten, inlades under blyskyddet, mellan detta och kroppsytan i svart papper ljustätt inneslutna filmbitar. Efter 30, 15 och 10 minuters förlopp afbröts exponeringen, filmbitarna uttogos. I samtliga fall svärtades filmen hastigt och fullständigt vid framkallning.

Ser. IX.

Dagliga förändringar i kroppsvikt, thymusvikt, parenkymvärde, mjältvikt i gm.

Djurets nummer	Kroppsvikt				Thymusvikt	Parenkymvärde	Mjältvikt	Tid för aflifvandet, räknadt från bestrålningens början.
	Bestrålningsdag.	1	2	3				
1	750				1.55	1.211	0.35	10 timmar.
2	770	770	780		1.05	0.980	0.30	2 dagar.
3	700	720	720	700	0.95	0.777	0.30	3 dagar.

N:r 1. Vikt 750 gm. Aflifvades efter 10 timmar.

Thymus: 1.55 gm. Parenkymvärde 1.211 gm, däraf bark 0.872 gm (72 %), märg 0.339 gm (28 %). Tydlig uppdelning i märg och bark. Parenkymet förefaller vid flyktig granskning vara af normal byggnad. Undersökes barken närmare, iakttagas emellertid här och hvar kärnfragment, vanligen inneslutna i fagocyter. Sådana bilder äro visserligen mycket sparsamma, men förekomma dock i tillräcklig mängd för att markera, att ett kärnsönderfall ägt rum. Utvandringsbilder — lymfocytfyllda lymfkärl — förekomma ganska talrikt.

Mjältfolliklar, mes. lfk., folliklar i *proc. vermif.* äro alldeles öfversållade med kärnfragment. Oskadade lymfocyter förekomma dock i ganska riklig mängd. Folliklarne i *proc. verm.* innehålla cystor med sequestrar.

N:r 2. Vikt 770 gm. Aflifvad efter 2 dagar.

Thymus: 1.05 gm. Parenkymvärde 0.980 gm, däraf bark 0.708 gm (72 %), märg 0.272 gm (28 %). Parenkymet öfverensstämmer till byggnaden med normalpreparat. En tydlig skillnad är dock, att lymfkärlen i mycket stor utsträckning äro fyllda med lymfocyter, tydande på att en liflig utvandring äger rum.

Mjältfolliklar normala, kanske något förminskade i storlek. *Mes. lfk.* innehålla talrika lymfocyter och tydliga proliferationscentra. Öfverensstämma i det närmaste med normalpreparat, synas dock vara något lymfocytfattigare. *Proc. vermif.* I folliklarne finnas epiteloida celler. Lymfocyter fåtaliga i vissa folliklar, förekomma i större mängd i andra.

N:r 3. Vikt 700 gm. Aflifvad efter 3 dagar.

Thymus: 0.95 gm. Parenkymvärde 0.777 gm, däraf bark 0.548 gm (70 %), märg 0.229 gm (30 %). Parenkymet af normalt utseende. Lymfocytfyllda lymfkärl förekomma äfven här, men betydligt sparsammare än hos föregående djur.

Mjältfolliklar normala. Folliklarne i *proc. vermif.* innehålla i sin midt epiteloida celler, i kantpartierna finnas lymfocyter i stora mängder. I *mes. lfk.* finnas epiteloida celler, eljest är utseendet normalt.

De vid denna serie utförda försöken att medelst en mellan blybetäckningen och kroppsytan inlagd fotografisk film påvisa förekomsten af sekundärstrålning utföllo, såsom redan är nämndt, positivt. Då det kan antagas, att sådana strålar äfven förekommit i de djupare delarne af de skyddade områdena af kroppen, alltså också i thymus, är detta en faktor, till hvilken hänsyn måste tagas vid bedömandet af orsakerna till lymfocytsönderfallet i de organ, som skyddats för de från röret utgående strålarne. Sedan denna sekundärstrålning påvisats, får därföre enbart af dessa försök med partiell bestrålning inga

slutsatser dragas för afgörandet af frågan om röntgenleukolysinernas tillvaro. I en del följande experiment, ser. XI och XII, har jag ånyo tagit upp denna fråga, men därvid användt en annan försöksanordning. I en senare afdelning lämnas redogörelse för dessa försök.

Vid samtliga försöksserier öfver bestrålningens indirekta verkan på thymus hade i detta organ talrika bilder anträffats, som tydde på en liflig lymfocytutvandring. Dessa utvandrande celler kunde förutsättas direkt eller indirekt nå blodbanan. Iakttagelsen ifråga gjorde således möjligheten af ett deltagande från thymus sida i blodlymfocyternas regeneration tänkbar. För att träda denna sida af saken närmare företogos ett par i ser. X sammanförda försök öfver röntgenbehandlingens inverkan på blodets leukocythalt vid partiell och total bestrålning. Förändringarne i antalet hvita blodkroppar i blodet efter röntgenbestrålning äro väl kända genom undersökningar af Heineke, Linser och Helber, Aubertin och Beaujard, Benjamin och Sluka, Gruber m. fl., och därföre har jag ej förut vid mina försök företagit några blodundersökningar. Erfarenheten från mina experiment öfver bestrålningens indirekta verkan på thymus och framför allt de därunder iakttagna utvandringsbilderna föranledde emellertid ifrågavarande försök, som företogos närmast i afsikt att konstatera, om någon skillnad i blodets lymfocythalt förefanns mellan ett djur, som totalt bestrålats, och ett, där thymustrakten skyddats.

Protokoll öfver serien X.

Försök öfver partiell (thymus skonad) och total bestrålnings inverkan på leukocytantalet i blodet.

Serien omfattade tvenne omkring 5 månader gamla kaniner. Bägge bestrålades i 4 timmar, den ena (n:r 1) hade thymustrakten skyddad af blyplåt, den andra (n:o 2) exponerades totalt. Blodräkningar[1] företogos dels under två dagar före försöket, dels efter detsamma dagligen både morgon och afton. Djuren aflifvades efter 10 dagar.

[1] Räkningarne äro utförda af amanuenserna Källmark och Lindberg, som äro sysselsatta med undersökningar öfver de hvita blodkropparne hos kaninen, och som därföre besitta en uppöfvad teknik. Till dessa herrar vill jag här begagna tillfället att uttala mitt hjärtliga tack för det bistånd, de varit nog välvilliga att lämna mig.

Ser. X.

Förändringar i kroppsvikt. Antal hvita blodkropparper mm³.

X: 1 (Partiell bestrålning, thymus skyddad).

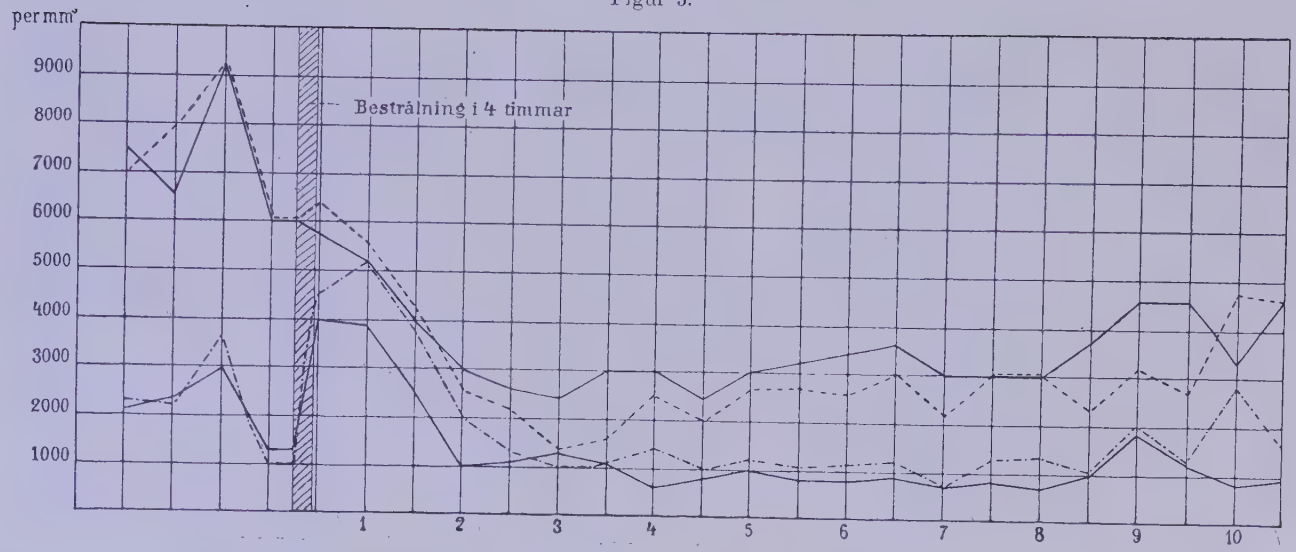
Datum	Kroppsvikt	Totalmängd hvita blodkroppar per mm³	Granulocyter i %	Lymfocyter i %
5/10	1610	7500	28	72
6/10	1700	6500	35	65
6/10		9200	32	68
7/10	1700	6000	22	78
Bestrålning i fyra timmar				
7/10		5700	71	29
8/10	1650	5200	75	25
8/10		4000	63	37
9/10	1670	3000	32	68
9/10		2600	44	56
10/10	1660	2400	53	47
10/10		3000	35	65
11/10	1680	3000	20	80
11/10		2400	35	65
12/10	1700	3000	33	67
12/10		3200	25	75
13/10	1730	3400	23	77
13/10		3600	25	75
14/10	1710	3000	23	77
14/10		3000	28	72
15/10	1660	3000	22	78
15/10		3700	27	73
16/10	1640	4600	41	59
16/10		4600	25	75
17/10	1610	3300	25	75
17/10		4600	20	80

X: 2 (Total bestrålning).

Datum	Kroppsvikt	Totalmängd hvita blodkroppar per mm³	Granulocyter i %	Lymfocyter i %
5/10	1730	7000	33	67
6/10	1740	7900	28	72
6/10		9200	39	61
7/10	1800	6000	16	84
Bestrålning i fyra timmar				
7/10		6400	70	30
8/10	1700	5600	93	7
8/10		4200	90	10
9/10	1790	2600	75	25
9/10		2200	60	40
10/10	1740	1400	70	30
10/10		1600	71	29
11/10	1760	2500	57	43
11/10		2000	50	50
12/10	1780	2700	46	54
12/10		2700	41	59
13/10	1760	2600	42	58
13/10		3000	40	60
14/10	1750	2200	32	68
14/10		3000	42	58
15/10	1720	3000	43	57
15/10		2300	42	58
16/10	1730	3200	61	39
16/10		2700	48	52
17/10	1710	4700	60	40
17/10		4600	35	65

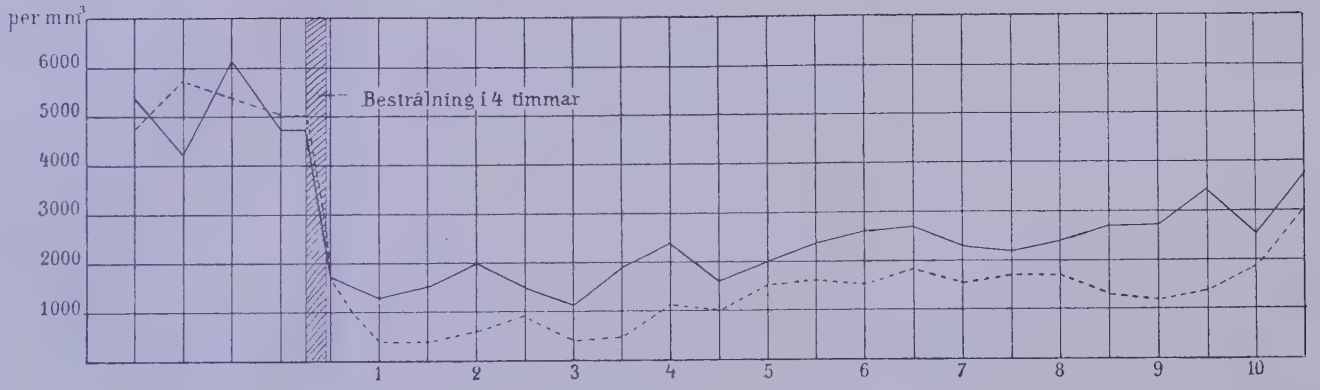
Resultatet af blodräkningarne äro dels återgifna i bifogade tabell, dels grafiskt framställda i textfigurerna 3 och 4. De streckade linjerna i fig. 3 angifva, den öfre totalmängden leukocyter per mm³, den undre antalet granulocyter (eosinofila, pseudoeosinofila, basofila) hos det totalt bestrålade djuret. De bada oafbrutna linjerna beteckna motsvarande antal hos det partiellt

Figur 3.



Grafisk framställning af antalet *hvita blodkroppar* per mm³ (de båda öfre kurvorna) och *granulocyter* per mm³ (de båda undre kurvorna) under morgon och afton 2 dagar före och 10 dagar efter bestrålningen. De streckade linjerna hos ett totalt bestråladt djur (X: 2), de kontinuerliga linjerna hos ett (X: 1), där thymustrakten skyddats. Siffrorna 1—10 angifva antalet dagar efter bestrålningsdagen och äro utsatta för morgonen den 1:sta till 10:de dagen.

Figur 4.



Grafisk framställning af antalet *lymfocyter* per mm³ blod hos samma djur som fig. 3. Den streckade linjen hos det djur (X: 2), som totalt bestrålats, den kontinuerliga hos det djur (X: 1), där thymustrakten skyddats. Beteckning lika med fig. 3.

bestrålade. I fig. 4 är mängden lymfocyter angifven genom den streckade linjen för det totalt bestrålade, den kontinuerliga linjen för det partiellt bestrålade djuret.

Intressantast i dessa fall är gifvet lymfocyternas förhållande. Normalt utgöra dessa celler hufvudmassan (60—80 %) af de hvita blodkropparne hos kaninen. Närmast före bestrålningen har deras mängd uppgått till omkring 5000 per mm^3. Bestrålningen framkallar ett mycket hastigt sjunkande af deras antal, redan 2 timmar efter densamma ha lymfocyterna minskats till 1700 (part. bestr.) och 1900 (total bestr).

Hos det totalt bestrålade djuret sjunker antalet ytterligare och utgör under de tre första dagarne endast 600—400, ökas emellertid sedermera så småningom, men når först på 10:de dagen upp till 2000. Vid den sista räkningen hade det nått sitt maximum och uppgick då till 3000. Procentantalet är lägst dagen efter bestrålningen, då det blott utgör 7 % af hela antalet hvita blodkroppar.

Hos det partiellt bestrålade djuret sjunker ej lymfocytmängden under 1100 mm^3 och når redan på den andra dagen åter upp till 2000, sjunker de närmaste dagarne något, men håller sig från den 5:te dagen mellan 2000 och 3000. Vid den sista räkningen utgjorde antalet lymfocyter 3700. Procentantalet är lägst den 1:sta dagen, belöper sig då till 25 %. I genomsnitt håller sig antalet lymfocyter 1000 högre per mm^3 än hos det totalt bestrålade djuret.

Granulocytantalet (fig. 3, de båda undre kurvorna) förhåller sig hos båda djuren ungefär lika. Egendomligt nog är detsamma hos det totalt bestrålade djuret i de flesta fallen något större, vid några tillfällen dock mindre eller lika stort. Skillnaden belöper sig dock vanligen endast till något hundratal och är troligen helt tillfällig. Intressant är granulocyternas förhållande under själfva bestrålningen och omedelbart efter densamma. Deras mängd ökas då hastigt och afsevärdt (från omkr. 1500 till resp. 4000 och 5000) något som tydligt framgår af fig. 3. Sedan sjunker antalet under de närmaste dagarne till omkring 1000 och håller sig med större eller mindre afvikelser omkring detta tal under hela försöket.

Hyperleukocytosen under och straxt efter bestrålningen är känd förut genom undersökningar af Aubertin och Beaujard (1905), Heineke (1905: 2), Benjamin och Sluka (1906) m. fl.

Totalantalet leukocyter sjunker relativt långsamt hos båda djuren efter bestrålningen. Det är större hos det partiellt bestrålade, hufvudsakligen beroende på dettas högre lymfocytantal. Hos bägge djuren är det lägst på 3:dje dagen och stiger sedan successivt. Kurvan är resultanten af granulocyt- och lymfocytkurvan, och dess växlingar äro därför betingade af dessa.

Sedan blodräkningar företagits under 10 dagar, visade det sig, att lymfocyterna i blodet stigit till ett antal, som åtminstone hos det partiellt bestrålade djuret stod nära det normala. Försöket afbröts därför, och bägge djuren aflifvades samtidigt, för att den mikroskopiska granskningen af de lymfoida organen skulle tillåta en jämförelse mellan, huru pass långt regenerationen af desamma i hvartdera fallet framskridit.

Sektionsprotokoll.

N:r 1 (thymustrakten skyddad). Vikt 1610—1730—1610 gm. Aflifvad efter 10 dagar.

Thymus 0.85 gm. Parenkymvärde 0.433 gm, däraf bark 0.339 gm (78 %), märg 0.094 gm (22 %). Lobuli något afsmalnade, liggande i en riklig interlobulär fettväf. Parenkymet tydligt uppdeladt i märg och bark, och af ungefär normalt utseende. Mitoser förekomma ganska talrikt. Utvandringsbilder synas knappast förekomma. Hela organet gör intryck af att vara underkastadt en lindrig accidentell involution.

Lymffolliklar i *mjälte* och *proc. vermif.* normala. *Mes. lfk.* normala. *Axill.* och *mediast. lfk.* förstorade, märgsinus något utvidgad. *Ing. lfk.* normala.

N:r 2. Totalt bestrålad. Vikt 1730—1800—1710 gm. Aflifvad efter 10 dagar.

Thymus 0.30 gm. Parenkymvärde 0.050 gm. Lobuli ytterligt förtunnade, liggande i en ganska riklig interlobulär fettväf. Parenkymet är likformigt genomsatt af lymfocyter, alltså finnes ingen skillnad mellan märg och bark. Mitoser fåtaliga. Uppsvällda röntgendegenererade reticulumceller finnas här och hvar. En del lymfkärl innehålla lymfocyter. (Tidigt regenerationsstadium?)

Folliklar i *mjälte* och *proc. vermif.* till utseendet normala. *Mes. lfk.* barkområdet tunnare, märgsinus mera utvidgad än hos föregående djur. Proliferationscentra mindre och fåtaligare. Skillnaden är dock ej så utpräglad, att den senare körteln kan anses vara af abnorm beskaffenhet. Äfven i normala fall kan nämligen förhållandet mellan barkområde och märgsinus i denna lymfkörtel vara underkastad betydliga växlingar. *Axill.*- och *mediast. lfk.* af normalt utseende men af mindre storlek än hos föregående djur. *Ing. lfk.* normala, storleken ungefär densamma som hos föregående djur.

En jämförelse mellan dessa båda försöksdjur visar, att en afsevärdt större lymfocytmängd förefanns i blodet hos det djur, där thymustrakten skyddats. Hufvudparten af detta lymfocytöfverskott torde väl få tillskrifvas thymuskörteln, som vid föregående försök med liknande anordning visat tecken på en omfattande export af lymfoida celler, och som ovedersägligen utgör hufvuddelen af den depot af oskadade lymfocyter, som efter bestrålningen fanns kvar i det skyddade partiet af kroppen.

Emellertid kan det ej uteslutas, att ej åtminstone en del af lymfocyterna ifråga härstamma från de lymfkörtlar (axillära och mediastinala), som i likhet med thymus skyddats för direkt röntgeninverkan. En säkrare uppfattning, om i hvad mån thymus med sina lymfocyter bidrager att täcka den efter bestrålningen uppkomna bristen på dylika celler i blodet, hade ett sådant försök kunnat lämna i det fall, att thymus exstirperats före röntgenbehandlingen på det ena djuret, och sedan bröstrakten skyddats på båda djuren under bestrålningen. Det öfverskott af lymfocyter, som vid en sådan försöksanordning kunde väntas förefinnas i blodet hos det djur, där thymus fanns kvar och varit skyddad, kunde, förutsatt att bestrålningen varit lika för båda djuren, med ganska stor säkerhet tillskrifvas thymuskörteln. Af tekniska skäl har jag emellertid varit förhindrad att utföra experiment med denna anordning.

Sektionen visade, att thymus hos det partiellt bestrålade djuret i stort sedt var af normal byggnad. Förhållandet mellan märg och bark ligger inom gränserna för det normala. Utvandrings bilder synas icke förekomma. Parenkymvärdet är dock betydligt nedsatt, och lobuli påtagligt förminskade till omfånget, två omständigheter, som bidraga till att gifva organet prägeln af en lindrig accidentell involution.

Thymus förhållande hos detta djur är i vissa afseenden af stort intresse. Djuret aflifvades 10 dagar efter bestrålningen, alltså vid en tidpunkt, då man hade att vänta, att den långvariga behandlingens menliga inverkan på allmäntillståndet skulle börja att göra sig gällande. Som kontroll på allmäntillståndet ha dagliga vägningar företagits. Under 7 dagar efter bestrålningen ökar djuret alltjämt i vikt, under de tre sista dagarne åter minskades kroppsvikten successivt. Tydligen börja just de sjukliga förändringar göra sig gällande, som att döma af tidigare erfarenheter till slut leda till en letal utgång. Denna nedsättning i vitaliteten bör också i likhet med andra sjukdomstillstånd återverka på thymus och i detta organ framkalla

en accidentell involution. Anmärkningsvärdt är då, att thymusk̈örteln hos detta djur icke visar tydliga tecken på en hastigare framskridande accidentell involution i form af utvandringsbilder, epitelialt randskikt eller märgförstoring vid denna tid, då en försämring i allmäntillståndet redan börjat göra sig gällande genom en visserligen obetydlig men stadigt fortskridande minskning i kroppsvikt.

Hos det djur, som totalt bestrålats, visar sig thymusparenkymet hafva undergått en betydande förstörelseprocess. Lobuli äro i hög grad förtunnade, parenkymvärdet mycket lågt. Ingen skillnad mellan märg och bark finnes, en afsevärd del af retiklet befinner sig i degeneration. Lymfocyter förekomma dock jämförelsevis rikligt icke blott i parenkymet utan också i lymfkärl och perivaskulär bindväf. Det senare förhållandet för tanken på, att en regenerationsprocess är påbörjad i organet. (Jämför regenerationen ser. IV och V).

Lymfkörtlar och lymffolliklar synas hos det partiellt bestrålade djuret vara af normal byggnad — alltså troligen i det närmaste regenererade — axillar- och mediastinala lymfkörtlar äro dock något förstorade. Hos det totalt bestrålade djuret synes också den lymfoida väfnaden vara i stort sedt regenererad. Om man får döma efter de mesenteriala lymfkörtlarnes utseende. synes emellertid den regenerativa processen ej framskridit fullt så långt, som hos det djur, där thymustrakten skyddats.

Sammanfattning af försöken öfver röntgenstrålarnes indirekta verkan på thymus.

Af redogörelsen för dessa fyra försöksserier framgår, att röntgenbestrålning framkallar en genomgripande involutionsprocess i thymus äfven i det fall, att detta organ genom blybetäckning skyddats för direkt inverkan af de från röret utgående strålarne. Makroskopiskt yttrar sig denna i en förminskning i absolut thymusvikt och parenkymvärde.

Hvad parenkymvärdet beträffar, visar särskildt ser. VII, att detsamma hastigt minskas. Hos n:r 2 i denna serie, aflifvad efter 2 dagar, hade detsamma sjunkit till mindre än hälften af kontrolldjurets, trots det att försöksdjuret ökat 80 gm i vikt. I senare stadier märkes en ytterligare minskning, hos

n:r 3 och n:r 5 till mindre än en tredjedel af kontr.-djurets parenkymvärde. I ser. VIII, som företrädesvis omfattar tidigare stadier, visar det sig, att minskningen i thymusvikt inträder mycket hastigt, redan efter 16 timmar är parenkymvärdet nedbragt till omkring hälften af kontrolldjurets. Det sista djuret i denna serie, aflifvadt efter 9 dagar visade en mycket låg thymusvikt, 1/4 af kontrolldjurets. Äfven i serien IX kan en successiv minskning i thymusparenkymet konstateras. Behandlingen har emellertid här varit kortvarigare, thymusvikten tyckes också falla långsammare.

Den mikroskopiska granskningen visar, att involutionen hufvudsakligen betingas af två faktorer, dels sönderfall af lymfocyter i likhet med, hvad som sker efter direkt bestrålning, dels en utvandring af lymfocyter genom lymfvägarne.

Hvad kärnsönderfallet beträffar, sker detta på samma sätt som vid direkt bestrålning. Lymfocytkärnorna undergå pyknotiska förändringar, sönderfalla därefter i starkt basofila kulor och korn, som snart upptagas af reticulumceller — fagocyter, och inom dessa kommer snart en upplösning af kärnfragmenten till stånd. Förstörelseprocessen är emellertid ej på långt när så omfattande, det stora flertalet af lymfocyterna synas nämligen förblifva oskadade. Kärnsönderfallet och upplösningen af kromatinresterna försiggå raskt och är afslutadt efter 16—24 timmars förlopp. Efter denna tid visar thymus knappast något mera påtagligt spår af hvad som försiggått utom möjligen en del sparsamt förekommande protoplasmarika uppsvällda reticulumceller, liknande dem, som uppträda efter den direkta behandlingen. — Snarlika sönderfallsprocesser förlöpa också i de lymfkörtelgrupper, som i likhet med thymus varit skyddade för direkt strålverkan.

Orsakerna till detta lymfocytsönderfall äro svåra att fastställa enbart på grund af dessa försök. Tänkbart är, att detsamma är att tillskrifva inverkan af de sekundära strålar, som utgå i olika riktningar från centra i de belysta områdena af kroppen, och som med lätthet kunna påvisas omedelbart under blybetäckningen på så sätt, som beskrifvits i protokollet öfver ser. IX. Afkortas bestrålningstiden, minskas också kärnsönderfallets omfattning. I ser. IX, där exponeringstiden blott var 1 1/2 timme, är sönderfallet af ringa betydenhet i thymus, under det att afsevärda förstörelseprocesser läto påvisa sig i de lymfoida organ, som direkt bestrålats. Sannolikt är väl också att om

behandlingstiden ytterligare minskas, de faktorer, som förorsaka sönderfallet, blifva af så svag verkan, att något sådant ej låter påvisa sig i den skyddade delen af den lymfoida apparaten.

Däremot torde sönderfallet knappast bero på, att någon del af strålarne trängt igenom blyskyddet. Kontrollförsök visade nämligen, att strålar från de använda rören vid fyra timmars exponering ej hade någon påvisbar verkan på en mellan tvenne blyplåtar inlagd film.

Förutom i sekundärstrålningen kunde en ytterligare orsak till förstörelserna i fråga vara att söka i de leukolytiska ämnen, som enligt en del forskare skulle uppstå i blodet och lymfan hos bestrålade djur. Dessa leukolysiner skulle då spridas till de skyddade kroppsdelarne och där påverka lymfocyterna. För att söka påvisa förekomsten af dylika ämnen i blodet har jag ytterligare anställt en del försök, för hvilka en närmare redogörelse lämnas i en följande afdelning.

Den andra hufvudfaktorn, som betingar minskningen i thymusvikten, är en utvandring af lymfocyter ur organet. Den accidentella involutionen vid inanition och sjukliga tillstånd är, som bl. a. Hammar (1905) och Jonson (1908) visat, just förbunden med en dylik utförsel af lymfoida celler. I de mikroskopiska preparaten är lymfocytemigrationen i allmänhet lätt att konstatera framför allt därigenom, att i lymfkärlens lumina och i bindväfven omkring desamma förekomma abnormt stora mängder lymfocyter. Utvandringen försiggår för öfrigt på liknande sätt, som Jonson beskrifvit från hungerinvolutionen hos kaninen. Lymfocyterna synas först lämna barken och i större mängd begifva sig in i märgen. De centralare delarne af lobuli blifva då allt rikare på sådana celler, under det att barkpartierna blifva märkbart cellfattigare. Skillnaden mellan märg och bark utplånas härigenom så småningom, och när processen framskridit något längre ligga lymfocyterna t. o. m. rikligast anhopade i märgen (Figur 17) och synas där företrädesvis koncentrera sig omkring lymfkärlen i den perivaskulära bindväfven. Lymfkärlslumina äro, medan utvandringen pågår, ofta bokstafligen fullproppade med lymfocyter. (Figur 17 Lfk).

Emigrationen tyckes börja tidigt. Redan efter 24 timmar äro utvandringsbilderna talrika; mest energiskt synes densamma pågå under det 2:dra till 5:te dygnet, då lymfocyterna äro lik-

formigt fördelade öfver parenkymet eller rikligare anhopade i märgen. Efter 7 dagar (VII: 5) äro ifrågavarande bilder minskade i antal, och i flere lobuli är parenkymet åter deladt i märg och bark. Hos de båda djur, som aflifvats efter längsta tiden (VII: 5 och X: 1, resp. 9 och 10 dagar) synas utvandringsbilder ej förekomma i thymus, och skillnaden mellan märg och bark är åter väl markerad i samtliga lobuli. Om man får antaga, att utvandringen här försiggått på samma sätt som hos de öfriga försöksdjuren, skulle de lymfocyter, som kvarstannat i organet, åter hufvudsakligen vara lokaliserade i de perifera områdena af lobuli.

En afsevärd lymfocytemigration kommer enligt erfarenheten från ser. IX till stånd, äfven om bestrålningstiden varit så kort som 1 $^1/_2$ timme. I denna serie pågår densamma mest energiskt hos det djur, som aflifvades efter 2 dygns förlopp.

Såsom redan är nämndt, förekommer en dylik utvandring af lymfoida celler ur thymus vid den accidentella involution, som framkallas af undernäring eller sjukliga tillstånd af olika slag. Den frågan framställer sig då osökt, huruvida ej den lymfocytutvandring, som här förekommit, är uttrycket för en hastigt förlöpande sådan involution, hvilken då skulle vara framkallad af den nedsättning i vitaliteten, som en långvarig och intensiv röntgenbehandling medför.

Mot denna förklaring talar emellertid åtskilligt, som synes mig göra densamma mindre antaglig. Utvandringen försiggår mycket energiskt redan på tidiga stadier och synes pågå lifligast under de närmaste dagarne efter bestrålningen, alltså vid en period, då djuren ej visa några påtagliga tecken till illabefinnande, de kunna fortfarande tilltaga i vikt och förefalla lifliga och friska. Efter något längre tids förlopp åter (ser. X: 1, 10 dagar), då kroppsvikten nyss börjat sjunka (ett tecken på att rubbningar i allmäntillståndet begynt inträda) tyckes denna lymfocytemigration ha afstannat, utvandringsbilder kunna ej iakttagas, parenkymet är åter tydligt uppdeladt i märg och bark. Att en lymfocytutvandring äfven i detta fall tidigare har försiggått, utvisas af den nedsatta thymusvikten äfvensom af de under försöket utförda räkningarna af lymfocyternas antal i blodet (figur 4, sid. 74), och kan väl ej heller dragas i tvifvelsmål efter erfarenheterna från de föregående försöksserierna VII och VIII, där röntgenbehandlingen varit lika långvarig. Denna tidiga lymfocytexport från thymus synes sålunda kunna vara

till tiden skild från den sjukdomsinvolution, som röntgenbehandlingen efter längre tids förlopp medför.

Äfven mitosernas förhållande talar emot att lymfocytexporten i dessa fall skulle vara att hänföra till en accidentell involution. Vid den accidentella involutionen kan en högst betydlig minskning af kärndelningsfigurernas mängd konstateras, och denna fortgår successivt allteftersom involutionen framskrider (Jonson 1908). I försöksserien VII (sid. 63 kroppsviktstabellen) har mitosernas antal i thymus per mm^3 parenkym beräknats hos samtliga djur, och det visade sig där, att detsamma visserligen hos försöksdjuren var lägre än hos kontrolldjuret, någon successiv minskning förekommer däremot ej, mängden af kärndelningsfigurer är tvärtom ökad i senare stadier i jämförelse med tidigare. Hvad nedsättningen af mitosantalet hos de sista försöksdjuren beträffar (kontr. dj. mitosantal 14,500, VII: 4 11,000, VII: 5 12,000 per mm^3), är densamma ej större, än att den kan ha sin grund däri, att lymfocyterna i thymus ligga mycket tätare hos kontrolldjuret än hos försöksdjuren, något som den mikroskopiska undersökningen klart ger vid handen. Den obetydliga minskningen i mitosantal per mm^3 parenkym behöfver väl därför knappast i detta fall innebära, att celldelningsfrekvensen hos lymfocyterna är minskad.

Tanken på att den tidiga lymfocytutvandringen vore att tyda såsom en hastigt inträdande, energisk accidentell involution, som skulle framkallats af den genom bestrålningen åstadkomna nedsättningen i allmänbefinnandet, synes af dessa skäl mindre sannolik. Snarare torde väl emigrationen af de lymfoida cellerna vara att tyda så, att desamma lämna thymus för att ersätta dem, som förstörts i de bestrålade kroppsdelarne och närmast då i blodet. Blodkroppsräkningarne i ser. X (textfigur 4 sid. 74) visa också, att lymfocytmängden i blodet under de 10 dagar, försöket omfattade, håller sig ansenligt högre hos det djur, där thymus skonats, än hos det, som totalt bestrålats. Den genom blybetäckningen skyddade thymuskörteln vore sålunda i detta fall att likna vid en depot af oskadade lymfocyter, som efter bestrålningen utvandra för att ersätta dem, som gått förlorade i de exponerade kroppsdelarne. Huruvida emellertid de lymfocyter, som lämnat thymus, genom blodbanan eller på lymfvägarne vandra in i de skadade delarne af den lymfoida apparaten och därigenom påskynda regenera-

tionsprocessen i densamma, kan enbart på grund af dessa försök ej afgöras. Emellertid tala desamma snarare för än mot ett dylikt antagande. I ögonen fallande är nämligen den hastighet, hvarmed regenerationen af de förstörda lymfkörtlarne fortskrider i de fall, där thymus skonats. Redan efter 4 à 5 dagar ha nämligen dessa återtagit ett i det närmaste normalt utseende, äro rika på lymfocyter och innehålla väl utvecklade proliferationscentra. Regenerationen försiggår alltså på afsevärdt kortare tid än hvad Heineke angifvit (2—4 veckor). Då emellertid bestrålningstiden i de här beskrifna fallen varit kortare, kunna väl försöken knappast i detta afseende jämföras med hvarandra. Då jag ej varit i tillfälle att i tillräckligt antal fall undersöka, om restitutionen af lymfkörtlarne kräfver längre tid efter total bestrålning, än då thymus skyddats men behandlingen för öfrigt varit lika, lämna därföre dessa försök ej något definitivt svar på spörsmålet, om thymuslymfocyterna deltaga i regenerationen af de förstörda lymfkörtlarne.

Att lymfocyterna i stor utsträckning vandra ut ur thymus i sådana fall, där detta organ skyddats under bestrålningen, att denna emigration inträder så tidigt, att densamma ej kan hänföras till rubbningar i allmäntillståndet, som senare inträda, samt att de utvandrade lymfocyterna kunna påvisas i blodet, framgår tydligt af dessa försök. Experimenten synas mig därföre vara ytterligare ett bevis till dem, som förut framlagts af Hammar m. fl., att rundcellerna i thymus äro verkliga lymfoida celler och ej, såsom Stöhr (1906) framhäfver, epitelceller, som morfologiskt likna lymfocyter, men genetiskt och funktionellt skilja sig från dessa.

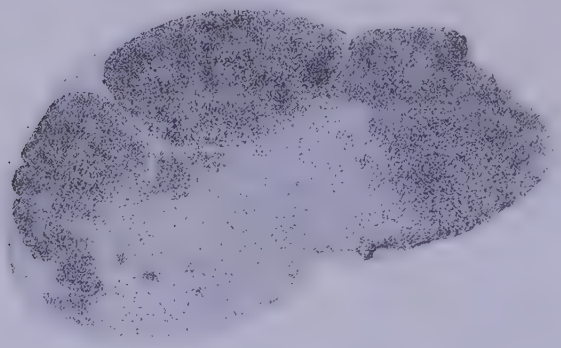
Under dessa försök ha utom thymus olika lymfkörtlar äfvensom folliklarne i mjälte och processus vermiformis närmare undersökts.

De lymfkörtlar, axillära och mediastinala, som i likhet med thymus skyddats för röntgenstrålarnes direkta inverkan, ha i en stor del fall antagit en struktur, som i afsevärd grad afviker från den normala.

Textfigur 6 är en afbildning af ett snitt från en sådan mediastinal lymfkörtel (ser. VII: 1, 12 timmar efter bestrålningen). Till jämförelse framställer figur 5 ett snitt genom en

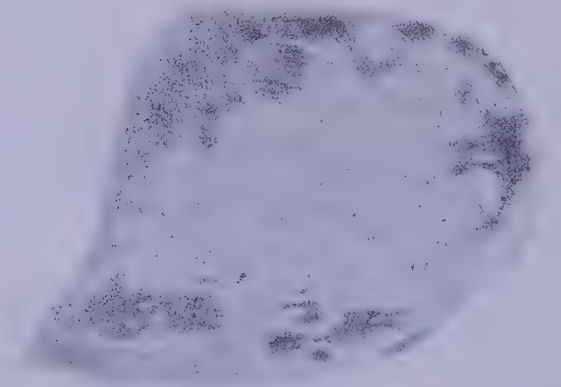
normal lymfkörtel från mediastinum af kontrolldjuret i samma serie (VII: A). Lymfkörteln hos försöksdjuret är ytterst lymfocytfattig. Barkområdet är inskränkt till en mycket smal rand

Figur 5.



Lymfkörtel från mediastinum af kontrolldjur (VII: A). *Tellyesniczkys* vätska, häm. eos. Reichert obj. 2, ok. 1.

Figur 6.



Lymfkörtel från med blyplåt skyddadt område (mediastinum) af försöksdjuret VII: 1, bestrålad i fyra timmar, aflifvadt efter 12 timmar. *Tellyesniczkys* vätska, häm. eos. Reichert obj. 2, ok. 1.

omkring märgsinus, men är här och hvar något förtätadt. Lymfocythalten i detsamma är ringa, väfnaden visar sig vid starkare förstoring hufvudsakligen utgöras af reticulumceller. Märgsträngarne äro ytterligt förtunnade och i det allra närmaste

lymfocytfria. Märgsinus är afsevärdt utvidgad och innehåller knappast några lymfoida celler. Bindväfsretiklet i densamma framträder mycket tydligt, och genom sin ringa lymfocythalt gör snittet intryck af att vara urpensladt. Det tyckes endast vara lymfkörtlarne från axill och mediastinum, som antagit detta utseende, och detta endast hos en del försöksdjur (VII: 1, 3, 5, VIII: 3, 5), hos de öfriga synas körtlarne i fråga vara af i stort sedt normal byggnad. Det är väl troligt, att i dessa förändrade lymfkörtlar samma processer utspelats som i den närliggande, likaledes skyddade thymus, och att deras ytterligt nedsatta lymfocythalt är att hänföra dels till ett kärnsönderfall, förorsakadt af sekundärstrålning och eventuellt inverkan af leukolytiska ämnen, dels till en utvandring af lymfoida celler. En närmare granskning visar också, att i tidigare stadier ett kärnsönderfall förekommer, ehuru detta är af betydligt mindre omfång än i de direkt bestrålade lymfoida organen och därföre knappast enbart kan vara orsaken till lymfocyternas försvinnande. Utvandringsbilder liknande dem i thymus förekomma ej; en emigration af lymfoida celler torde väl också vara svårare att mikroskopiskt iakttaga i en lymfkörtel med dess talrika vasa efferentia.

I de lymfoida organ, som varit utsatta för bestrålningens direkta inverkan, återfunnos de bilder, som Heineke beskrifvit, och utöfver hans utförliga och förträffliga skildring af förstörelse- och regenerationsprocesserna är föga att tillägga. Anmärkningsvärda äro kanske dock de förändringar, som bestrålningen framkallar i lymffolliklarne i processus vermiformis. Här inträder nämligen, medan kärnsönderfallet pågår som lifligast, (VIII: 1, IX: 1) en sequestreringsprocess, som i mycket erinrar om den, som ofvan beskrifvits från thymus (sid. 29, figur 3 och 4, pl. I). I vanliga fall afskiljes midten af follikeln från randpartiet och kommer därigenom att ligga fri i en cysta. Sequestern utgöres af stora massor af kärnfragment till en stor del inneslutna i fagocyter. Lymfocytresterna upplösas så småningom äfven i sequstern ehuru först efter något längre tid än i randpartiet af follikeln, och det aflösta partiet försvinner därigenom med undantag af en del stora fritt liggande rundade reticulumceller, som stundom ännu innehålla några enstaka kromatinkorn i sitt protoplasma och därigenom röja sig såsom forna fagocyter. Cystan i midten af follikeln står till att börja med kvar såsom en rund hålighet, men utplånas i längre framskridna stadier.

Figur 22, 23 och 24, pl. III äro ägnade att belysa förstörelseprocessens förlopp i processus vermiformis. Figur 22 framställer ett normalt organ (VIII: A) med dess kraftigt utvecklade lymffolliklar. Figur 23 är en afbildning af ett snitt genom processus vermiformis af försöksdjuret VIII: 1 (4 timmars bestrålning, aflifvadt efter 8 timmar). Lymfocyterna äro redan upplösta i folliklarnes ytterkanter, midtpartiet har afsequestrerats och ligger fritt i en stor cysta. Sequestern innehåller stora mängder af kraftigt färgade kärnfragment. Figur 24 framställer ett mycket sent stadium af förstörelsen (VIII: 5, aflifvad efter 9 dagar). Sequestrar och cystor äro här borta; närmast tunica mucosa finnas en rad af små relativt lymfocytfattiga folliklar. Mellan dessa och tunica muscularis befinner sig en jämförelsevis lucker bindväf, i hvilken gulaktigt pigmenterade, protoplasmarika, uppsvällda celler förekomma, hvilka utgöra de betydligt förändrade resterna af de förstörda lymffolliklarne.

Heineke (1905: 1, sid. 40) har också iakttagit cystor i lymffolliklarne i processus vermiformis af bestrålade kaniner, men han anser dem vara konstprodukter, uppkomna därigenom, att det luckrare byggda centrum af follikeln fallit bort vid snittningen. Mina preparat gifva emellertid tydligt vid handen, att det här är fråga om en verklig sequesterbildning, analog med den, som ofvan är beskrifven från thymus.

4. Försök att påvisa leukolytiska ämnen i blodet hos bestrålade djur.

Frågan, huruvida vid bestrålningen toxiner uppstå, som sedermera sekundärt skulle påverka de lymfoida organen och där framkalla förstörelser, upptages redan af Heineke (1905: 1 och 2). Han gjorde en del försök att påvisa sådana genom att införa blod och hela organ från bestrålade djur i bukhålan på friska sådana, men försöken blefvo undantagslöst utan resultat, och han sluter däraf att förstörelserna i de lymfoida organen äro att hänföra till röntgenstrålarnes direkta inverkan på desamma. Han vill dock icke helt och hållet sätta i fråga, att ej vid bestrålningen toxiner skulle bildas, d. v. s. ämnen, som skulle frigöras vid vissa cellers undergång, komma in i cirkulationen och å sin sida åter kunna utveckla sekundära verkningar. Någon mera ingående redogörelse för ifrågavarande försök lämnas dock ej.

Linser och Helber (1905) ansågo sig däremot ha påvisat »röntgenleukotoxiner» i blodet hos bestrålade djur. Försöksanordningen var därvid följande: kaniner och hundar bestrålades mycket intensivt i flere seancer (bestrålningstid intill 90 timmar). När leukocytantalet i blodet till följd af behandlingen sjunkit till mycket låga värden (2,000, 1,000 och 500—700 per mm^3) togs blodserum af de bestrålade djuren och insprutades intravenöst på friska försöksdjur af samma art. På kaniner injicerades 10 ccm serum i en öronven, på hundar 30 ccm i vena femoralis. Antalet hvita blodkroppar räknades dels före injektionen, dels 2 timmar efter densamma. I samtliga fall iakttogs en betydande nedsättning af leukocytantalet, hos hundarne exempelvis i ett fall från 12,000 till 5,800, hos kaninerna i ett

fall från 17,000 till 11,900.[1] Efter 24—48 timmar höjde sig leukocytantalet åter till det normala värdet. Kontrollförsök med insprutning af serum från obestrålade djur på andra sådana visade sig medföra en stegring af leukocythalten, alltså en motsatt verkan. Försök anställdes äfven med serum från in vitro bestrålade leukocytrika, aseptiska exsudater, som erhållits genom injektion i pleurahålan af i fysiologisk koksaltlösning uppslammadt aleuronat. Dessa seruminjektioner gåfvo liknande resultat som insprutning af serum från bestrålade djur. Af försöken draga Linser och Helber bl. a. följande slutsatser: De hvita blodkropparne förstöras elektivt genom röntgenstrålarnes direkta inverkan. Detta är framför allt fallet i det cirkulerande blodet. Genom de hvita blodkropparnes sönderfall uppstår i serum ett leukotoxin. Genom injektion af ett sådant serum kan hos andra djur framkallas ett starkt leukocytsönderfall i det cirkulerande blodet. Insprutningar af leukotoxinet ifråga framkallar immunitet mot samma leukotoxin. Leukotoxinet inaktiveras genom uppvärmning till 55—60°.

Curschman och Gaupp (1905) insprutade serum från en bestrålad leukämiker intravenöst på kaniner och framkallade därigenom en leukopeni, hvilken de ansågs vara att hänföra till inverkan af ett vid bestrålningen bildadt leukotoxin.

Milchner och Wolff (1906) insprutade serum från bestrålade kaniner, hvilkas leukocytantal sjunkit till mycket låga värden, på djur af samma art. I samtliga fall sjönk antalet leukocyter. Ansågo sig dock i intet fall åstadkommit så stor minskning, att den understeg metodens felgränser, eller att subnormala värden erhöllos. Ansågo dock att resultaten af försöken bekräftade Linsers och Helbers uppfattning.

Klieneberg och Zœppritz (1906) kunde efter omfattande och noggranna undersökningar ej öfvertyga sig om, att en leukopeni inträder efter insprutning af serum från bestrålade djur, och sätta därföre Linsers och Helbers resultat i tvifvelsmål.

[1] Linser och Helber ha vid sina undersökningar funnit anmärkningsvärdt hög leukocythalt i blodet hos försöksdjuren. I de angifna fallen uppgick antalet hvita blodkroppar per mm^3 hos kaninerna till 17,000, 10,400, 9,400, 17,000, 15,000 hos olika individer. Undersökningar, som på härvarande anatomiska institution utförts af Lindberg och som ännu ej äro fullt afslutade, visa att hos kaninen leukocytantalet normalt uppgår till 5,000 à 8,000 och knappast någonsin hos friska djur öfverstiger 10,000 per mm^3.

Smid och Géronne (1907) bestrålade dels oskadade kaniner, dels sådana, på hvilka njurarne exstirperats, och funno hos de senare ett mycket starkare aftagande af leukocythalten i blodet samt se förklaringen till denna olikhet däri, att vid bestrålningen bildas ett leukotoxin, som åtminstone delvis afsöndras med njurarne, men efter njurarnes aflägsnande måste anhopa sig i blodet och därigenom utvecklar en snabbare verkan. Dessa författare antaga emellertid, att förstörelserna äro att hänföra utom till leukotoxinet äfven till en direkt strålverkan.

Decastello och Kienböck (1907) hade anställt talrika djurförsök, för hvilka närmare redogörelse dock ej lämnas, men dessa slogo ej ut till förmån för Linsers och Helbers antagande, att speciella leukolysiner skulle uppstå vid bestrålningen. Insprutning af serum från röntgenbestrålade leukämici och experimentdjur gåfvo ej annat resultat än injektion af serum från obestrålade individer. Den kliniskt vunna erfarenheten, att vid leukämi bestrålning enbart af mjälten äfven påverkar leukocytbildningshärdar i andra kroppsdelar, förklara Decastello och Kienböck så, att vid bestrålningen skulle uppstå ämnen, hvilka skulle spridas med blod och lymfa, och som äro i stånd att inverka hämmande på nybildningen af leukocyter.

Af ett visst intresse äro en del försök, som anställts af olika forskare, att med kemiska medel framkalla liknande förändringar i väfnaderna, som röntgenbestrålning medför. Werner (1904) lyckades genom insprutning af *röntgenbestrådladt lecitin* framkalla förstörelseprocesser, som likna dem, hvilka uppkomma efter röntgenbestrålning. Vid bestrålningen sönderdelades lecitinet och aktiviserades därigenom. Samma verkan erhölls med lecitin, hvilket sönderdelats genom ozonisering eller pepsin digestion. Exner och Zdarek (1905) visade, att samma verkan erhölls, om i stället för bestrådladt lecitin en af detsammas sönderdelningsprodukter, *kolin*, användes. Insprutningar af kolinlösning i testis förorsakade liknande förändringar som bestrålning. Exner och Sywek (1905) visade, att kolininjektioner i peritonealhålan framkallade ett lymfocytsönderfall i mjältfolliklarne liknande det, som Heineke funnit efter röntgenbestrålning. Benjamin och Reuss (1906) anse sig ha visat, att kolin bildas vid bestrålningen, och sätta de af detsamma framkallade förstörelserna i samband med detta ämne, ehuru de anse, att kolinet ej är den enda verksamma faktorn. Werner och Lichtenberg (1906) insprutade kolin på dräktiga kaniner och framkallade därigenom liknande störningar i graviditeten, som bestrålning medför.[1]

[1] Med anledning af dessa meddelanden om kolinets leukolytiska egenskaper, anställde jag några försök med insprutning af kolinlösningar närmast i afsikt att därigenom påverka thymus. Det kolin, som användes hade er-

De undersökningar, jag varit i tillfälle att företaga för att belysa frågan om röntgenleukotoxinernas tillvaro, föranleddes närmast af den i föregående afdelning omnämnda iakttagelsen, att intensiv bestrålning framkallar ett lymfocytsönderfall äfven i sådana lymfoida organ, som varit skyddade för direkt inverkan af de från röret utgående strålarne. Såsom orsak till dessa förstörelser låg närmast att tänka sig den sekundärstrålning, som vid dessa försök lät påvisa sig. Emellertid kunde det ej uteslutas, att lymfocytsönderfallet i fråga äfven vore att hänföra till leukolytiska egenskaper hos blod och väfnadsvätska i öfverensstämmelse med Linsers och Helbers uppfattning. Då hela frågan emellertid strängt taget ligger något vid sidan af ämnet för mina undersökningar och dessutom torde vara svår att komma närmare med de metoder, som stått mig till buds, har jag endast varit i tillfälle att anställa ett par experiment för

hållits från E. Merck, Darmstadt. Detsamma visade sig emellertid vara ytterligt giftigt och hade utprägladt muskarinartade verkningar, under det att rent kolin som bekant uppgifves vara en relativt ogiftig substans. Försöken gåfvo emellertid vid handen, att i enlighet med Exner och Syweks uppgift ett sönderfall af lymfocyter uppkommer efter injektion af kolinlösning. Vid mina försök var sönderfallet lokaliseradt i mesenteriallymfkörtlarne. I thymus lyckades jag icke erhålla några förändringar af detta slag. Preparatets giftighet försvårade emellertid i hög grad experimenten, och på grund däraf afbröt jag desamma. Dessförinnan vände jag mig emellertid till fabrikanten med förfrågan, huruvida det sända preparatet var rent och icke eventuellt innehöll något neurin- eller muskarinartadt ämne. Merck underkastade sitt preparat en ingående undersökning, hvars resultat framgår af följande skrifvelse:

»Darmstadt, den 30 September 1907.

Infolge Ihres Schreibens, Cholin betreffend, habe ich mein Cholin einer eingehenden chemischen und pharmakologischen Untersuchung unterzogen. Es hat sich hierbei ergeben, dass das Präparat keine anderen Stoffe wie Neurin, Muscarin etc. enthält, was übrigens auch schon nach seiner Darstellungsweise im Voraus ausgeschlossen erschien. Hingegen erwies sich die tötliche Dosis pro Kilo Kaninchen als niedriger wie die von Kobert angegebene. Es lässt sich natürlich nicht mehr feststellen, was genannter Autor bei seinen Versuchen für ein Präparat verwendet hat, es liegt nur die Vermutung nahe, dass dasselbe nicht rein, d. h. nicht so hochprozentig war, als das jetzt von mir dargestellte Cholin ist. In den Hand- und Lehrbüchern wird Cholin als ein wenig giftiger Körper bezeichnet, was aber wahrscheinlich nicht zutrifft. Ich habe auch schon in meinen Berichten 1904 — p. 47 — auf den Befund Donats hingewiesen, nach dem es als wahrscheinlich betrachtet werden kann, dass das Cholin dem Neurin an Giftigkeit nicht sehr viel nachsteht. Diese Tatsache scheint auch schon von denjenigen Therapeuten berücksichtigt

dess belysande. Då dessa lämnat ett resultat, som i vissa afseenden äro af intresse, lämnar jag här en redogörelse för desamma.

Försöksanordningen har varit följande. Tre till fyra stycken fullväxta kaniner af omkring $1^1/_2$ kgs vikt bestrålades på en gång i 4 timmar. De voro därunder inneslutna i en fyrkantig spånkorg, hvars storlek var 25×35 cm. Korgen var täckt af ett lock af samma material. Afståndet från röret till korgens botten var omkring 25 cm. En halftimme efter bestrålningens slut aflifvades djuren med kloroform, och efter dekapitering uppsamlades allt blod, som rann ut från halskärlen, i en porslinsskål och defibrinerades genom piskning med en steril glasstaf. Af hvarje kanin erhölls på detta sätt 30—50 ccm blod. Det defibrinerade blodet eller det serum, som däraf erhölls genom centrifugering, insprutades omedelbart med en Pravaz's spruta i bukhålan på smärre kaniner.

Dessa aflifvades under dygnet närmast efter injektionen, och deras thymus, mjältfolliklar, processus vermiformis och mesenteriallymfkörtlar undersöktes histologiskt.

Protokoll öfver serien XI.

Defibrineradt blod från tre kaniner om cirka 1,500 gm hvardera, hvilka bestrålats i 4 timmar och därefter aflifvats, insprutades i bukhålan på tre stycken mindre kaniner.

Nr 1. Vikt 700 gm. 24 ccm defibrineradt blod injicerades i bukhålan. Djuret aflifvades 8 timmar senare, det injicerade blodet var då ännu ej fullt resorberadt.

---

worden zu sein, welche in den letzten Jahren mein Cholin verwendet haben, denn es ist trotz des verhältnismässig grossen Absetzes nicht ein einzige Klage zu meiner Kenntnis gekommen.

Für mich steht also soviel fest, dass die Dosierungsverhältnisse des Cholins einer eingehenden Revision bedürfen, die vielleicht schon an massgebender Stelle im Gange ist. Solange hierüber in der Literatur nichts mitgeteilt wird, ist jedenfalls bei therapeutischen Versuchen in den Humanmedizin die grösste Vorsicht am Platze.

Sollten Sie selbst Versuche anstellen, so wäre ich Ihnen für die Mitteilung Ihrer Resultate sehr Verbunden.

Hochachtungsvoll
E. Merck.»

Modrakowski (1908) har emellertid senare anställt en del försök öfver kolinets fysiologiska verkan och därvid bl. a. använt sig af Mercks preparat. Hans experiment gåfvo vid handen, att detsamma var ett »starkt giftigt, muskarinartadt verkande ämne», och han drog därför preparatets renhet i tvifvelsmål. Efter kristallisering med platinakloridlösning lyckades han emellertid af Mercks preparat framställa rent kolin utan de muskarinartade inverkningarne på hjärta, pupiller och spottkörtlar. Kolin, som erhållits från Kahlbaum i Berlin visade sig vara rent och utan biverkningar.

Thymus och *mjältfolliklar* utan anmärkning.

Mesenteriallymfkörtlar: Vid flyktig granskning gör lymfkörteln intryck af att vara af normal byggnad. Vid närmare undersökning visar det sig emellertid att väfnaden innehåller ett stort antal starkt färgade kärnfragment, som oftast ligga inneslutna i fagocyter. Sådana förekomma företrädesvis i proliferationscentra (figur 20, pl. III), men finnas äfven på andra ställen i barkområdet. Sönderfallsbilderna äro dock ej tillnärmelsevis så talrika som vid direkt bestrålning, det stora flertalet af lymfocytkärnorna äro oskadade.

Folliklarne i *processus vermiformis* innehålla likaså spridda kärnfragment och fagocyter.

N:r 2. Vikt 310 gm. Injektion af 16 ccm defibrineradt blod i bukhålan. Aflifvad efter 14 timmar. Den injicerade vätskan var då resorberad.

Thymus, mjältfolliklar, mesenteriala lymfkörtlar utan anmärkning. I en del folliklar i *processus vermiformis* finnas ännu fagocyter innehållande kromatinkulor.

N:r 3. Vikt 440 gm. Återstoden af det blod, som erhållits från de bestrålade kaninerna fick sedimentera i 24 timmar på svalt ställe. Af serum, som så erhållits, insprutades 30 ccm i bukhålan på denna kanin. Aflifvades 15 timmar efter injektionen, den injicerade serummängden var då resorberad.

Thymus, mesenteriallymfkörtlar, folliklar i *mjälte* och *processus vermiformis* utan anmärkning.

Protokoll öfver serien XII.

Fyra kaniner om cirka 1,500 gm bestrålades i 4 timmar. Tre st. aflifvades omedelbart efter bestrålningen. Blodet af desamma uppsamlades, defibrinerades och centrifugerades med elektrisk centrifug. Det så erhållna serum injicerades omedelbart på försöksdjuren.

N:r 1. Vikt 400 gm. 24 ccm serum insprutades i bukhålan. Aflifvad $6\frac{1}{2}$ timme efter injektionen. Den injicerade vätskemängden var då ännu ej fullständigt resorberad.

Thymus och *mjältfolliklar* utan anmärkning.

Mesenteriallymfkörtlar (Figur 21, pl. III). Här och hvar i barkområdet, men framför allt i proliferationscentra förekomma starkt färgade kärnfragment, utvisande att ett kärnsönderfall ägt rum. Kromatinkulorna äro vanligen upptagna af fagocyter. Det stora flertalet af lymfocytkärnorna äro oskadade.

I folliklarne i *processus vermiformis* förekomma likaledes kärnfragment och fagocyter.

N:r 2. Vikt 450 gm. Injektion af 24 ccm serum i bukhålan. Aflifvad efter 14 timmar. Den injicerade vätskan resorberad.
De undersökta lymfoida organen utan anmärkning.

N:r 3—6. Återstoden af det serum, som erhållits från de bestrålade kaninerna insprutades intraperitonealt på 4 stycken kaninungar ungefär 14 dagar gamla och af en kroppsvikt på omkr. 100 gm. Hvarje kanin erhöll 8 ccm. Djuren aflifvades efter 6, 11, 15, 24 timmar. Hos ingendera kunde några sönderfallsbilder iakttagas i mesenteriala lymfkörtlar, mjälte, processus vermiformis eller thymus. Den lymfoida apparaten var emellertid hos dessa djur ännu föga utvecklad. Mesenteriallymfkörtlarne äro mycket små och innehålla inga proliferationscentra, barkområdet är mycket tunt.

N:r 7. Vikt 410 gm. 24 ccm af blodet från det fjärde bestrålade djuret, som först aflifvades 16 timmar efter bestrålningen, injicerades i bukhålan på detta försöksdjur. Djuret aflifvades 10 timmar efter injektionen.
Lymfoida organ utan anmärkning.

Af dessa försök synes framgå, att blodet af bestrålade djur omedelbart efter behandlingen äger leukolytiska egenskaper (rättare kanske lymfocytolytiska). Insprutas en större kvantitet (24 ccm) i bukhålan på friska kaniner, iakttages efter 6—8 timmars förlopp sönderfallsbilder i de mesenteriella lymfkörtlarne och i folliklarne i processus vermiformis. Sönderfallet är visserligen ej på långt när så omfattande som vid direkt röntgenbestrålning men dock tydligt påvisbart och synbarligen af samma histologiska karaktär. Leukolysen synes framför allt vara lokaliserad i lymfkörtlarnes proliferationscentra (figur 20 och 21, pl. III), ehuru sönderfallsbilder äfven förekomma annorstädes i barkområdet. Lymfocytkärnorna undergå först pyknotiska förändringar, sönderfalla därefter i mindre skållor och korn, af starkt basofil beskaffenhet. Kärnfragmenten upptagas af reticulumceller, hvilka svälla an till stora fagocyter bokstafligen fullproppade med lymfocytrester. Så småningom kommer en upplösning af kärnfragmenten till stånd inom dessa celler. Hela sönderfalls- och resorptionsprocessen synes vara i det allra närmaste afslutad efter cirka 14 timmars förlopp.

Sönderfallsbilder äro anträffade hos försöksdjuren XI: 1, XI: 2 och XII: 1, aflifvade resp. 6 ½, 8 och 14 timmar efter injektionen, men äro endast iakttagna i mesenteriallymfkörtlar och folliklar i processus vermiformis, alltså i de lymfoida organ, hvilka på grund af sitt läge måste vara starkast utsatta för inverkan af i bukhålan injicerade ämnen. I mjältfolliklar och

thymus har i intet fall någon lymfocytförstörelse kunnat påvisas. Öfriga delar af den lymfoida apparaten ha ej kommit till undersökning.

Hvad de båda första fallen beträffar, föreligger här möjligheten, att de observerade sönderfallsbilderna härröra från lymfocyterna i det insprutade defibrinerade blodet, hvilka under detsammas resorption möjligen trängt igenom peritoneum, kommit in i lymfbanorna och stannat i lymfkörtlarne. Mot denna förklaring talar dock sönderfallsbildernas hufvudsakliga lokalisation i proliferationscentra, och i det tredje fallet, XII: 1, där också tydliga sönderfallsbilder förekomma, är denna felkälla utesluten, då blodet centrifugerades och enbart serum injicerades.

En felkälla, som däremot i ingendera fallet kan anses vara fullt utesluten, är den, att det injicerade blodets leukolytiska verkan vore att tillskrifva ämnen, som uppstått i detsamma genom inverkan af mikroorganismer. Som bekant kunna nämligen i blodserum, som är infekteradt af vissa bakterier, leukolytiska ämnen uppkomma. Till följd af en del tekniska svårigheter torde det väl knappast vid dessa försök lyckats att uppsamla blodet fullt sterilt, ehuru kärl och instrument steriliserades före användningen.

Under den korta tid, som förflutit mellan injektionen och djurens aflifvande (8 timmar hos XII: 1) torde väl emellertid knappast någon mera omfattande sönderdelning hunnit komma till stånd. Försöket XI: 3, hvilket var afsedt att vara kontrollförsök i detta afseende, talar också emot, att de leukolytiska egenskaperna vore att tillskrifva bakterieinverkan. På detta försöksdjur, insprutades blodserum från samma bestrålade kaniner, som förut i denna serie kommit till användning, men serum hade här erhållits därigenom, att blodet fått stå och sedimentera i 24 timmar. I detta serum hade sålunda mikroorganismerna god tid att utveckla sig, och om lymfocytsönderfallet vore att hänföra till ämnen uppkomna genom bakterieinverkan, borde detta serum hafva starkare leukolytiska egenskaper än det, som användts på de öfriga försöksdjuren. Detta visade sig emellertid ej vara fallet. Femton timmar efter injektionen aflifvades försöksdjuret, och då kunde inga sönderfallsbilder iakttagas i de lymfoida organen.

Hos många af försöksdjuren har resultatet af injektionen blifvit negativt, något kärnsönderfall har ej kunnat påvisas.

Af frånvaron af sönderfallsbilder får emellertid ej den slutsatsen dragas, att lymfocytförstörelser ej förekommit. Lymfocytsönderfallet kan ha försiggått och redan vara afslutadt, när försöksdjuret aflifvades. När detsamma är af så ringa omfattning, som vid injektionsförsöken varit fallet, antager väfnaden ett fullt normalt utseende efter kärnresternas resorption, och några spår af förstörelseprocessen kunna då ej längre iakttagas. Ett oundgängligt villkor, för att de leukolytiska egenskaperna hos det insprutade blodet skall kunna påvisas med denna metod, är därföre, att försöksdjuret aflifvas i lämplig tid efter injektionen.

De försök, för hvilka här redogjorts, bekräfta sålunda Linsers och Helbers resultat så till vida, att de visa hän på, att leukolytiska ämnen förefinnas i blodet omedelbart efter en intensiv bestrålning. Den af mig använda undersökningsmetoden torde emellertid vara alltför grof, för att med densamma skall kunna närmare bestämmas, huru länge blodet bibehåller denna leukolytiska förmåga, äfvensom huruvida leukolysiner bildas vid så kortvarig bestrålning, som användes för terapeutiska ändamål. Hvad åter beträffar de nämnda författarnes förmodan, att förändringarne i blodet skulle vara det primära, som sedermera skulle sekundärt framkalla förstörelserna i de lymfoida organen, torde denna sedan länge vara vederlagd genom Heinekes m. fl. undersökningar. Försöksserierna VII—IX ha också öfvertygat mig om, att den Helber—Linserska uppfattningen i denna punkt ej gärna kan vara riktig. Vid dessa försök visade det sig visserligen, att ett sönderfall uppkom äfven i de lymfoida organ, som under bestrålningen varit täckta af blyplåt, men detta var af mycket ringa omfattning i jämförelse med den i det allra närmaste fullständiga förintelse af lymfocyterna, som framkallas i de direkt exponerade kroppsdelarne. Hade enbart blodets leukolytiska beskaffenhet varit orsaken till förstörelserna i fråga, borde väl dessa varit mera likformiga i bestrålade och icke bestrålade områden af kroppen.

Förstörelserna i den lymfoida apparaten torde väl framför allt vara att hänföra till bestrålningens direkta inverkan på väfnaderna. De påvisade leukolytiska egenskaperna hos blodet äro väl af mera underordnad betydelse, ehuru desamma med stor sannolikhet spela en viss roll vid uppkomsten af förstörelserna i de lymfoida organ, som ej varit utsatta för röntgenstrålarnes direkta inverkan.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

Unter dem Einfluss der Röntgenbestrahlung fällt die Thymus sehr schnell einem sowohl Lymphozyten als Retikulumzellen umfassenden Involutionsprozess charakteristischer Natur anheim.

Die Involution wird durch einen innerhalb 3 1/2 Stunden nach Beginn der Bestrahlung einsetzenden durchgreifenden Zerfallsprozess der Thymuslymphozyten eingeleitet. Die Zerfallsprodukte verlassen im allgemeinen nicht die Thymus, sondern werden von den Retikulumzellen aufgenommen und scheinen bei diesen eine Art intrazellulärer Digestion zu erfahren.

Nach 12 Stunden bis 2 Tagen können alle Lymphozyten und Lymphozytenreste aus dem Thymusparenchym verschwunden sein. Die Retikulumzellen legen sich danach bald eng aneinander an, und das Parenchym erhält mehr oder weniger durchgehends ein epitheliales Aussehen.

Die Degeneration der Retikulumzellen folgt etwas später. Sie beginnt oft erst, nachdem alle Lymphozyten bereits zerstört worden sind, und dauert in der Regel fort, lange nachdem die Regeneration der Thymuslymphozyten ihren Anfang genommen hat. Charakteristisch für die Degeneration der Retikulumzellen ist besonders ihre Umwandlung in grosse durchsichtige Zellformen mit ausgesprochener Schaumstruktur des Protoplasmas.

Der Zerfall von Retikulumzellen führt nicht selten dahin, dass grosse Teile des Parenchyms isoliert werden. Durch Auflösung derartiger Sequester entstehen zystenähnliche intraparenchymatöse Höhlungen von oft bedeutender Grösse.

Diese beiden Processe, die Lymphozytendegeneration und der Zerfall der Retikulumzellen, führen zu einer gewöhnlich sehr bedeutenden Reduktion der Thymuslobuli und einer damit zusammenhängenden, sehr hochgradigen Herabsetzung des Parenchymwertes bei dem Organ.

Der Röntgeninvolution der Thymus kann ein Rekonstitutionsprozess des Organs folgen. Ist die Involution weniger durch-

greifend gewesen, so scheint die Regeneration hauptsächlich durch eine mitotische Vermehrung sowohl von Retikulumzellen als von noch vorhandenen Lymphozyten vermittelt zu werden.

Hat dagegen eine stärkere Röntgenbehandlung stattgefunden, so können im grossen und ganzen alle Lymphozyten im Parenchym zerstört worden sein. Die neuaftretenden Lymphozyten scheinen dann durch die Lymphwege zugeführt zu werden. Längs den perivaskulären Bindegewebsbündeln dringen sie in das Zentrum der Lobuli ein und breiten sich darauf gegen die Peripherie hin aus. Erst zu einem späteren Zeitpunkt tritt dann eine mitotische Vermehrung bei den fraglichen Zellen ein. Nachdem die Vermehrung von Lymphozyten und Retikulumzellen genügend weit fortgeschritten ist, kann eine Scheidung des Parenchyms in Mark und Rinde wieder zustandekommen.

Ein umfassender Involutionsprozess kommt auch in der Thymus in dem Falle zu stande, wenn dieses Organ durch Bleiblech gegen direkte Einwirkung der Röntgenstrahlen geschützt gewesen ist. Dieser äussert sich makroskopisch in einer bedeutenden Herabsetzung des Thymusgewichts, das bereits nach 2 Tagen auf die Hälfte des Gewichtes beim Kontrolltier herabgesunken sein kann.

Die Involution wird vor allem durch zwei Faktoren bedingt; teils einen Zerfall von Lymphozyten, teils eine Auswanderung solcher Zellen.

Die Lymphozytenemigration geht in ähnlicher Weise vor sich wie der accidentellen Involution nach Inanition. Die Lymphozyten wandern in das Mark ein und kommen von dort aus in die daselbst vorhandenen Lymphgefässe hinein, durch welche sie dann die Thymus verlassen. Die Auswanderung beginnt frühzeitig und geht am lebhaftesten während des 2. bis 5. Tages vor sich. Die energischste Auswanderung kann abgeschlossen sein, bevor das Tier begonnen hat, Zeichen herabgesetzter Vitalität in Form von Abnahme des Körpergewichts zu zeigen, und dürfte daher keinen Zusammenhang mit der accidentellen Involution haben, welche die durch die Bestrahlung hervorgerufenen Störungen des Allgemeinbefindens mit sich bringen. Die Lymphozytenauswanderung ist so zu deuten, dass die Lymphozyten die Thymus — welche, weil sie während der Bestrahlung geschützt gewesen, als ein Depot unbeschädigter lymphoider Zellen zu betrachten ist — verlassen, um diejenigen zu ersetzen, die in dem

betreffenden Körperteil und hier zunächst im Blute untergegangen sind.

Die ausgewanderten Lymphozyten können im Blute nachgewiesen werden. Blutzählungen, an zwei gleichzeitig bestrahlten Tieren ausgeführt, von denen das eine total exponiert, während die Thymusgegend bei dem anderen durch Bleiblech geschützt wurde, zeigten nämlich 10 Tage hindurch nach der Bestrahlung einen beträchtlich höheren Lymphozytengehalt im Blute bei dem Tier, wo die Thymus geschont worden war (Textfigur. 4, S. 74).

Der andere Hauptfaktor, der die fragliche Involution bedingt, war ein Zerfall von Lymphozyten. Dieser Zerfall geht während des ersten Tages nach der Bestrahlung vor sich und ähnt dem, welcher nach direkter Röntgenbestrahlung entsteht, ist aber von bedeutend geringerem Umfang; die unvergleichlich grösste Menge der Thymuslymphozyten bleibt dem Aussehen nach unverletzt.

Als Ursache des fraglichen Lymphozytenzerfalls sind anzunehmen teils die Einwirkung sekundärer Strahlung, ausgehend von den Zentren der benachbarten exponierten Körperteile, teils die Einwirkung leukolytischer Stoffe in Blut und Gewebsflüssigkeit. Die Sekundärstrahlung kann mit Leichtigkeit nachgewiesen werden, wenn ein photographisches Film unter das Bleiblech gelegt wird. Die leukolytischen Stoffe sind dadurch nachgewiesen worden, dass defibriniertes Blut und Blutserum von kräftig bestrahlten Tieren her, die unmittelbar nach der Bestrahlung getötet worden waren, in die Bauchhöhle gesunder Tiere injiziert wurden. Die Injektionen riefen einen deutlichen Lymphozytenzerfall in den Lymphfollikeln des Wurmfortsatzes und in den Mesenteriallymphdrüsen hervor, und dieser war hier hauptsächlich in Proliferationszentren lokalisiert.

Die Versuche ergeben jedoch, dass die leukolytische Eigenschaft des Blutes nicht die hauptsächliche Ursache der durch die Bestrahlung hervorgerufenen Zerstörungen in den lymphoiden Organen sein kann, sondern dass diese vor allem auf die direkte Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das lymphoide Gewebe zurückzuführen sind.

Litteraturförteckning.

C. Aubertin et E. Beaujard, Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoietiques. *Comptes rend. soc. de biologie.* 1905.

——, Action des rayons X sur le sang et la moelle osseuse. *Arch. de médicine experimentale et d'anatomie pathologique.* Tom. XX. 1908.

K. Basch, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. I. Über Ausschaltung der Thymusdrüse. *Jahrb. f. Kinderheilkunde.* Bd LXIV. 1906.

E. Benjamin, A. v. Reuss, E. Sluka, G. Schwartz. Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906. N:r 26.

R. v. Braunschweig, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Thymus bei der Regeneration der Blutkörperchen. *Inaugural-Dissertation. Dorpat.* 1891.

H. Curschman und O. Gaupp, Über den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei lymphatischer Leukämie. *Münchener med. Wochenschrift.* 1905.

A. v. Decastello und R. Kienböck, Die Radiotherapie der Leukämien. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.* Bd XI. 1907.

A. Exner und K. Sywek, Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Cholins. *Deutsch. Zeitschrift f. Chir.* Bd. 78. 1905.

A. Exner und E. Zdarek, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1905. Efter referat af A. Exner och K. Sywek 1905.

G. Gruber, Über die Beziehung von Milz und Knochenmark zu einander, ein Beitrag zur Bedeutung der Milz bei Leukämie. *Arch. f. Experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* Bd 58. 1908.

J. A. Hammar, Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. *Anatomischer Anzeiger.* 1905.

——, Über Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus in Postfötalleben des Menschen. *Arch. f. Anatomie und Physiologie.* Anat. Abt. 1906.

——, Über die Natur der kleinen Thymuscellen. *Ibidem* 1907.

——, Nyare forskningsresultat och forskningsuppgifter rörande thymuskörteln. Allm. Sv. Läkaretidningen 1907.

J. A. Hammar, Zur Kenntnis der Teleostierthymus. *Arch. f. Anatomie und Physiologie.* Anat. Abt. 1908.

H. Heineke, Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. *Münchener med. Wochenschrift.* 1903.

——, Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. *Ibidem.* 1904.

——, Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. *Ibidem.* 1904.

——, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.* 1905.

——, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knockenmark nebst einigen Bemerkungen über die Röntgentherapie der Leukämie und Pseudoleukämie und des Sarkoms. *Deutsch. Zeitschrift f. Chir.* Bd 78. 1905.

A. Jonson, Studier öfver thymusinvolutionen. Den accidentella involutionen vid inanition. *Upsala Läkareförenings förhandl.* 1908.

C. Klieneberg und H. Zoeppritz, Beiträge zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie, der Pseudoleukämie und des Lymfosarkoms. *Münchener med. Wochenschrift.* 1906.

P. Krause und K. Ziegler, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.* Bd X. 1906.

H. Laurell, Föredrag i Upsala Läkareförening 1908. *Under publikation.*

P. Linser und E. Helber, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und Bemerkungen über die Einwirkung von Radium und ultravioletten Lichte. *Deutsches Arch. für klin. Medizin.* 1905.

R. Milchner und W. Wolff. Bemerkungen zur Frage der Leukotoxinbildung durch Röntgenbestrahlung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1906.

G. Modrakowski, Über die physiologische Wirkung des Cholins. *Pflügers Arch.* Bd. 124. 1908.

G. Petrone, Les modifications du thymus dans quelques anémies experimentales. *Peditria vol. XI n:o 8.* 1904.

H. Ribbert, Beiträge zur Entzündung. *Virchows Archiv.* 1897.

——, *Lehrbuch der Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie.* 1905.

H. Roger et C. Ghika, Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du thymus. *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.* 1900.

H. Rudberg, Studien über die Thymusinvolution. I. Die Involution nach Röntgenbestrahlung. *Arch. f. Anatomie und Physiologie. Anat. Abteil.* 1907.

J. Schaffer, Über den feineren Bau der Thymus und deren Beziehung zur Blutbildung. *Abhandlungen der kaiserl. Akademie der Wissenschaften zu Wien. Bd CII. Anat.-naturw. Kl.* 1903.

J. Schmid und A. Géronne, Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf nephrektomierte Tiere, ein Beitrag zur Frage des Leukotoxins. *Münchener med. Wochenschrift.* 1907.

Ph. Stöhr, Über die Natur der Thymuselemente. *Anatomische Hefte.* Bd XXXI. 1906.

G. Söderlund och A. Backman, Studier öfver thymusinvolutionen. Åldersinvolutionen hos kaninen. *Upsala Läkareförenings förhandl.* 1908.

H. Thies, Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.* 1905.

R. Werner: Zur chemische Imitation der biologischen Strahlenwirkung. *Münchener med. Wochenschrift.* 1905.

R. Werner und O. Lichtenberg, Zur Beein flussung der Gravidität mit Cholininjektionen. *Deutsch. med. Wochenschrift* 1906.

Figurförklaring.

Figurerna är utförda efter teckningar, ritade af preparator A. H. Halvardson.

Plansch I.

Fig. 1. Thymus af II: 4. (5 timmars bestrålning, aflifvad efter 11 timmar.) Flemmings vätska, Flemmings orangemetod. 4 µ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Barken af minskad utsträckning, öfversållad af mörkt färgade kromatinkorn. Här och hvar grupper af ljusare färgade, oskadade lymfocyter. Gränsen mellan märg och bark otydlig. I märgen stora fagocyter och spridda fria kärnfragment.

R. bark. *M* märg. *Phag.* fagocyter.

Fig. 2. Parti ur thymusbarken af II: 2. (5 tim. beströln. afl. efter 5 1/2 tim.) Flemmings vätska, Flemmings orangemetod. 4 µ. Zeiss. Hom. im., ok. 3.

Olika stadier af lymfocytsönderfallet. Oskadade lymfocyter bruna. pyknotiskt förändrade sådana violetta till svarta. De mindre svarta kulorna och stafvarna kärnfragment.

L oskadade lymfocyter. *Pyk L* pyknotiskt förändrade lymfocytkärnor. *K L* lymfocytkärna innehållande mörka kromatinklumpar. *Kfr* kärnfragment. *R K* reticulumkärna. *M* tom reticulummaska.

Fig. 3. Thymus af I: 3. (5 tim. beströln. afl. efter 40 1/2 tim.) Tellyesniczkys vätska häm. eos 4 µ. Reichert obj. 4, ok 1.

Barken inskränkt till fläckar i kantpartierna af lobuli. Innanför barken ett luckert byggdt område innehållande stora, tomma reticulummaskor, som uppenbarligen är lymfocytbefriad bark. I centrum af lobuli ett kompaktare område motsvarande den ursprungliga märgen. En sekvestercysta till hälften fylld med kärnfragment.

R bark innehållande kärnfragment, *Lfr R* lymfocytfri bark. *Ma* ursprunglig märg. *Le M* tomma reticulummaskor. *Sequ* sekvestercysta. *H K* Hassals kropp.

Fig. 4. Thymus af I: 3. Tellyesniczkys vätska Järnalunhämatoxylin enl. Hansen. 6 µ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Cysta innehållande en sekvester, som nästan fullständigt fyller ut densamma, och som utgöres af reticulumceller och stora massor af kärnfragment. Vid *H K* ligger i sekvestern en Hassals kropp. *Le M* tomma reticulummaskor i en angränsande lobulus.

Fig. 5. Thymus af II: 4 (jmfr fig. 1.) Flemmings vätska, Flemmings orangemetod. 4 µ. Reichert obj. 7, ok. 3.

Parti af märgen från gränsen mot barken. Märgen är i det närmaste fri från kärnfragment och sammansättes af nätlikt anordnade reticulumceller. De kantpartier af det tecknade området, som innehålla fria kärnfragment, ha gränsat mot barken. En stor fagocyt, alldeles fullproppad med kärnfragment och ännu sammanhängande med retiklet.

Phag. fagocyter. *Kfr.* kärnfragment.

Fig. 6. Zeiss Hom. Im., ok. 4.

a. Tellyesniczkys, vätska häm. eos. Fagocyt innehållande två kärnor och dessutom kromatinkulor af olika storlek och färgbarhet.

b. Flemmings vätska, kristallviolett enl. Benda. Fagocyt med 4 st. centralt liggande kärnor och talrika kromatinkulor.

c. Absolut alkohol. Bindväfsfärgn. enl. Mallory. Röntgendegenererade reticulumceller med fint vakuoliserad protoplasma och den gulfärgade kärnan liggande perifert.

Fig. 7. Thymus af I: 3 (Jmfr fig. 3.) Tellyesniczkys vätska. Bindväfsfärgn. enl. Mallory. 4 µ. Reichert obj. 7, ok. 3.

Parti af thymusparenkymet från gränsen mot den interlobulära bindväfven. Kromatinkulor förekomma endast i yttre kanten af parenkymet på gränsen mot bindväfven och ligga till större delen inneslutna i fagocyter, som delvis ligga fria eller nästan fria i stora reticulummaskor.

Int. B. interlobulär bindväf. *Kfr.* kärnfragment. *Phag.* fagocyter. *Gef.* kärl innehållande röda blodkroppar.

Plansch II.

Fig. 8. IV: 2 (3 1/2 timmes bestråln. aflifvad efter 4 dagar.) Flemmings vätska, kristallviolett enligt Benda. 4 µ. Zeiss Hom. im., ok. 3.

Röntgendegenererade reticulumceller med genomskinligt fint vakuoliseradt protoplasma. En af dem innehåller 2 kärnor och en i en liten hålighet i protoplasmat liggande homogen bildning, *R K*, hvilken synes motsvara de af Hammar (1905) från reticulumceller i normala thymi beskrifna så kallade Russels fuksinofila kroppar.

Fig. 9. IV: 3 (3 1/2 timmes bestrålning, aflifvad efter 7 dagar.) Tellyesniczkys vätska, häm. eos. 4 µ. Reichert obj. 7, ok. 3.

Protoplasmafattig syncytial anhopning af reticulumkärnor i thymus,

Fig. 10. Thymus af V: 1. (5 timmars bestråln., aflifvad efter 2 dagar.)

Carnoy's vätska, häm. eos. 6 μ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Parenkymet fritt från lymfocyter. I midten ett tätare område (*M*) motsvarande den ursprungliga märgen. Därutanför ett mera luckert byggdt område *(R)*, motsvarande barken och ytterst på gränsen mot bindväfven ett, af cylindriska epitellika reticulumceller sammansatt, mycket väl utbildadt randskikt *(Rsch) Int. B.* interlobulär bindväf.

Fig. 11. Thymus af V: 1. Carnoy's vätska, häm. eos. Reichert obj. 7, ok. 4.

Parenkymet är i hufvudsak fritt från lymfocyter och utgöres af mer eller mindre epitellika reticulumceller. På gränsen mot bindväfven finnes en antydan till randskikt *(Rsch)*. En under bildning varande sekvestercysta *(S. C.)* innehåller ännu starkt basofila kärnfragment *(Kfr.)*, medan sådana eljest ej förekomma i parenkymet. Sekvestern sammanhänger ännu medels protoplasmatiska förbindelser med parenkymet. På en del ställen ha dessa dock lösgjorts och sekvestercystans kontur är här jämn.

Sequ. sekvester. *S C* sekvestercysta. *R M* tom reticulummaska innehållande resterna efter en sönderfallande fagocyt. *Kfr.* kärnfragment. *Rsch* randskikt. *Int. B.* interlobulär bindväf.

Fig, 12. Thymus af I: 6. (5 timmars bestråln. aflifvad efter 70 ½ tim.) Tellyesniczkys vätska. Bindväfsfärgn. enligt Mallory. 6 μ. Reichert obj. 4, ok. 1.

Tvenne starkt afsmalnade thymuslobuli liggande i förtätad bindväf. Blodkärl starkt utvidgade. Thymus fri från lymfocyter. Parenkymet utgöres hufvudsakligen af degenererade reticulumceller.

Fig. 13. Thymus af IV: 2. (3 ½ timmes bestrålning aflifvad efter 5 dagar.) Tellyesniczkys vätska, häm. eos. 4 μ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Parenkymet uppdeladt i ett perifert, fullkomligt lymfocytfritt område, bestående af epitellika reticulumceller, och ett centralt lymfocytinfiltreradt, till utsträckningen något mindre än den ursprungliga märgen.

H K Hassals kroppar.

Fig. 14. IV: 4 (3 ½ timmes bestråln. aflifvadt efter 8 dagar). Tellyesniczkys vätska. Bindväfsfärgn. enl. Mallory. 4 μ. Reichert obj. 7, ok. 3. Vid reproduktionen förminskadt till ⅔.

Parti af thymus innehållande ett i centrum af lobulus liggande lymfkärl *(Lf Gef)*, hvilket såväl som den omgifvande bindväfven innehåller mycket talrika lymfocyter. Det lymfocytinfiltrerade området omgifves på tvenne sidor af parenkym *((Par)* på den fjärde begränsas det i bilden af en blodfylld ven. Parenkymet är mycket fattigt på lymfocyter. Gränsen mellan parenkym och bindväf tydlig.

Par parenkym. *Pargr.* parenkymgräns. *Lf Gef.* lymfkärl. *Deg. Rc.* Röntgendegenererad reticulumcell.

Fig. 15. Thymus af VI: 4. (12 dagars hunger. 5 timmars bestråln. aflifvad efter 19 dagar.) Flemmings vätska. Saffranin-Lichtgrün. 4 µ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Thymuslobuli rika på lymfocyter, som ligga jämt fördelade i parenkymet. Den interlobulära bindväfven ansenligt förtjockad.

Fig. 16. Thymus af VI: 4. Flemmings vätska. Saffranin-Lichtgrün. 4 µ. Zeiss Hom. im., ok. 3.

Reticulumceller i hungerdegeneration. Protoplasmat är uppsvälldt och genomsatt af skållor och korn, hvilka af osmium färgats svartbruna. *Deg. R.* degenererade reticulumceller. *NR* normala greniga reticulumceller. *L* lymfocyter.

Plansch III.

Fig. 17. Thymus af VII: 4 (4 timmars bestrålning, hvarvid thymustrakten var skyddad af blyplåt. Aflifvad efter 5 dagar). Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Riechert obj. 4, ok. 3.

Bilden framställer större delen af en thymuslobulus, från hvilken en utvandring af lymfoida celler pågår. Centrum af densamma är betydligt rikare på lymfocyter än randpartierna. Från centrum leder ett lymfkärl Lfk, som är fylldt af utvandrande lymfocyter.

Fig. 18. Thymus af VIII: 1 (4 timmars bestrålning, thymus skyddad, aflifvad efter 8 timmar). Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Reichert obj. 4, ok. 2.

Parti af en thymuslobulus. I väfnaden framträda ljusare fläckar, som innehålla fagocyter med kärnfragment. *Fag*, fagocyter.

Fig. 19. Thymus af VIII: 1. (Specialbild af föregående). 6 µ. Reichert obj. 7, ok. 3.

Bilden visar ett tydligt kärnsönderfall i thymus, som dock under behandlingen genom blyplåt varit skyddad för direkt inverkan af röntgenstrålarna. *Kfr*, kärnfragment, *Fag* fagocyt. Större delen af lymfocyterna äro oskadade.

Fig. 20. Mesenteriallymfkörtel af XI: 1. (Injektion i bukhålan af 24 ccm defibrineradt blod från en annan kanin, som bestrålats i fyra timmar. Aflifvad 8 timmar efter injektionen). Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Reichert obj. 4, ok. 3.

Bilden framställer ett parti ur barken, hvilket innehåller ett proliferationscentrum framträdande såsom ett rundt cellrikare område. I detsamma finnes ett antal fagocyter (Fag.), som innehålla kärnfragment.

Fig. 21. Mesenteriallymfkörtel af XI: 1. (Injektion i bukhålan af 24 ccm blodserum från en kanin, bestrålad i 4 timmar. Aflifvad 6 $^1/_2$

timme efter injektionen). Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Zeiss hom. im., ok. 3.

Bilden framställer ett område af ett proliferationscentrum, i hvilket tydliga tecken på kärnsönderfall förefinnas i form af kärnfragment. En del af dem ligga fria i väfnaden andra åter upptagna af fagocyter (Fag).

Fig. 22. Processus vermiformis af obestrålad kanin VIII: A. Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Reichert obj. 2, ok. 1.

Figuren framställer ett vertikalsnitt genom proc. vermif. Mellan tunica mucosa, hvars cylinderceller tydligt framträda, och den tunna, längdstrimmiga tunica muscularis ligger ett mäktigt lager af väl utvecklade lymffolliklar.

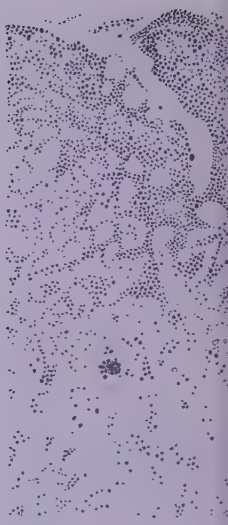
Fig. 23. Processus vermiformis af VIII: 1 (bestrålad i 4 timmar aflifvad efter 8 timmar). Tellyesniczkys vätska, häm., eos. 6 µ. Reichert obj. 2, ok. 1.

I samtliga lymffolliklarna har midtpartiet lossnat och ligger som en sekvester i en cysta. Det aflossade partiet utgöres till större delen af starkt färgade lymfocytfragment, merendels inneslutna i fagocyter. I randpartierna af folliklarna ha kärnfragmenten redan resorberats och väfnaden är där af blekare färgton.

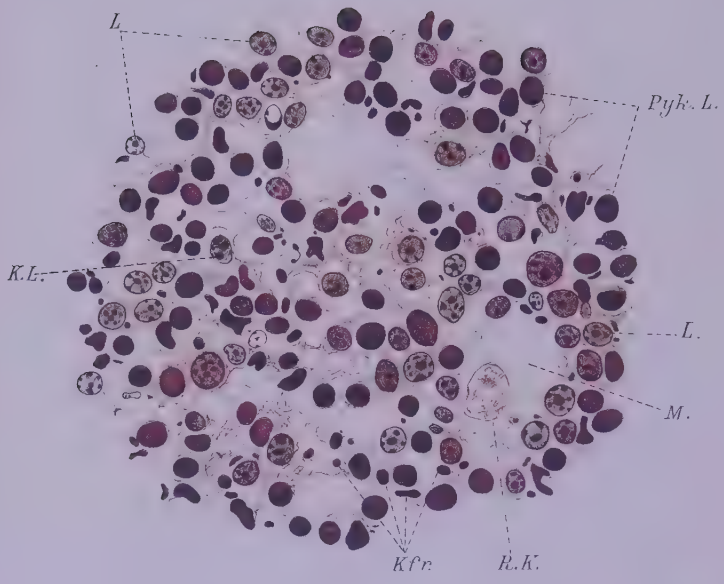
Fig. 24. Processus vermiformis af VIII:s (bestrålad i 4 timmar aflifvad efter 9 dagar). Tellyesniczkys vätska häm. eos. 6 µ. Reichert obj. 2, ok. 1.

Hela organet är betydligt tunnväggigare än hos kontrolldjuret (Fig. 22), beroende på att den lymfoida väfnaden blifvit ytterligt reducerad. Densamma utgöres af en rad små lymfocytfattiga folliklar närmast tunica mucosa. Mellan follikelraden och tunica muscularis ligger ett lager af lucker bindväf, som innehåller rester af de förstörda folliklarne i form af uppsvällda celler.

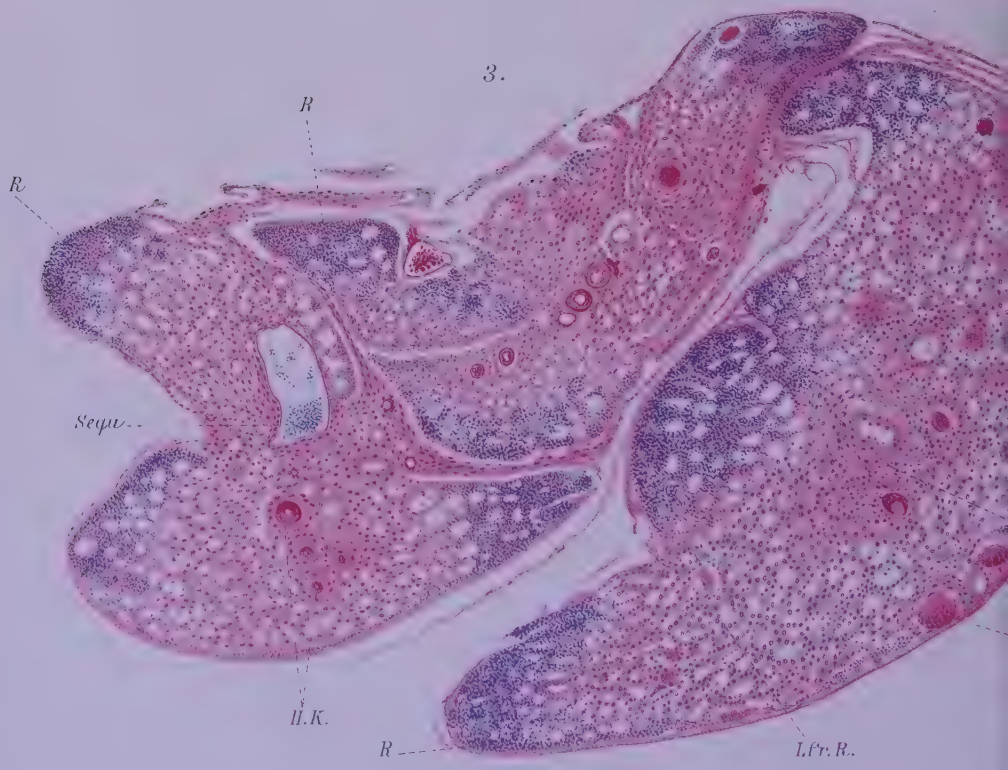
1.



2.

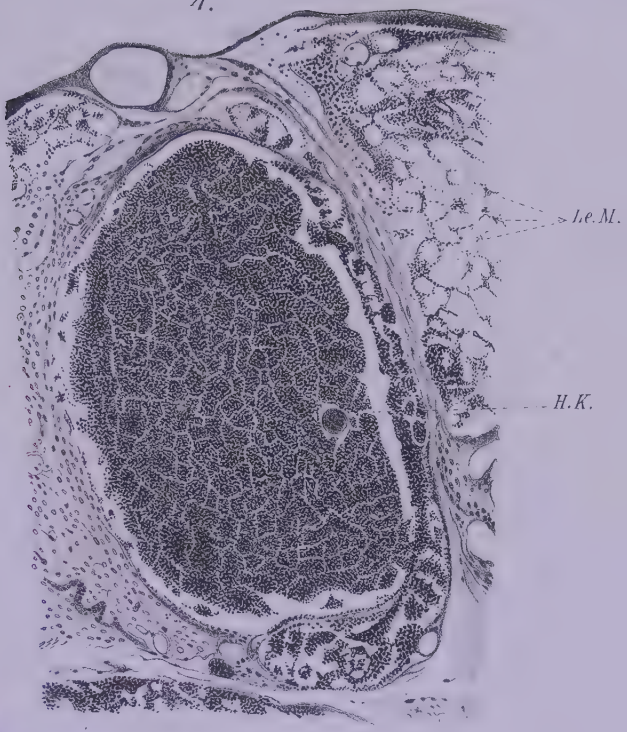


3.



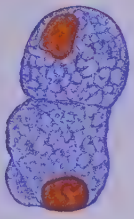
Verlag V

4.

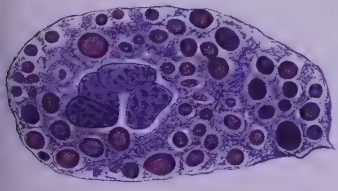


a.

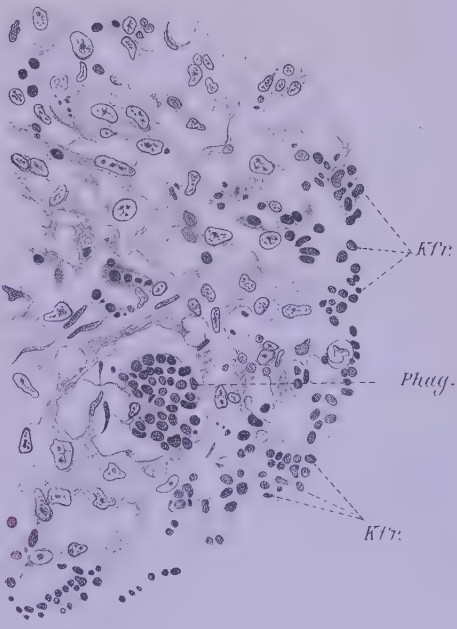
6.



b.



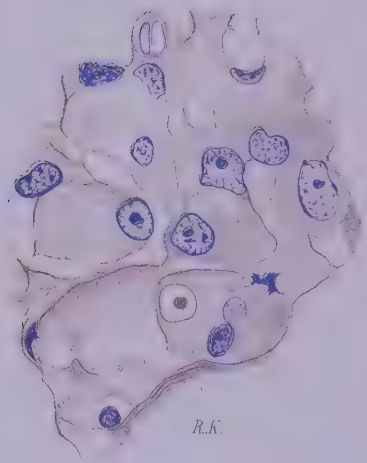
5.



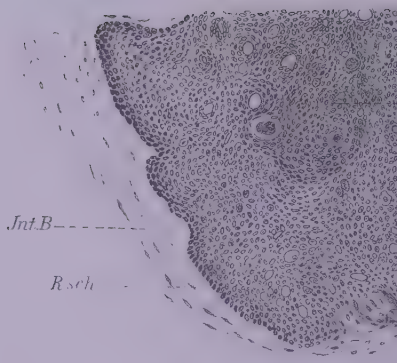
7.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

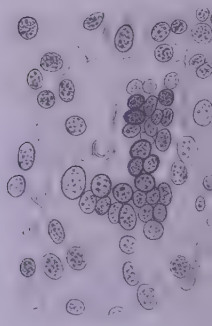
8.



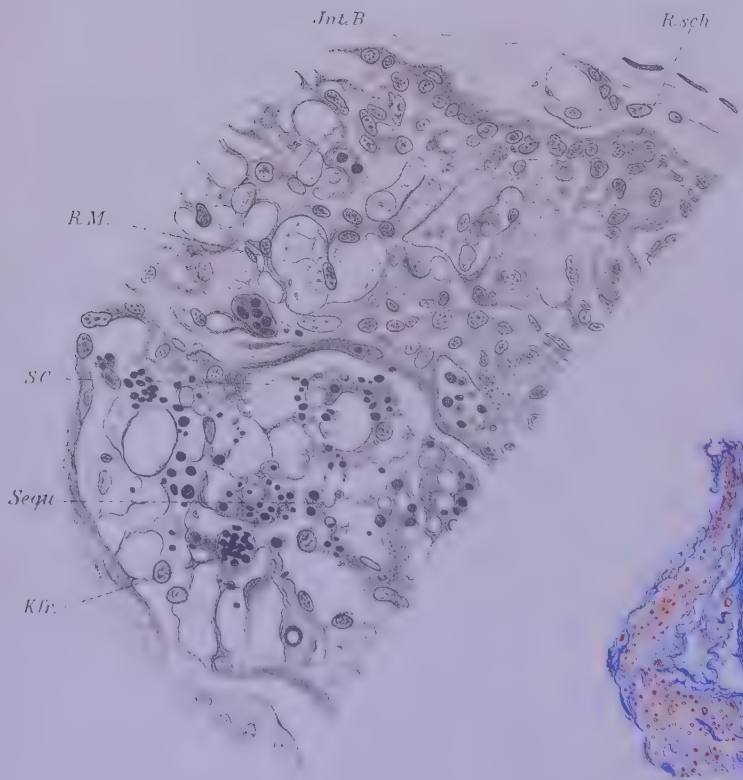
10.



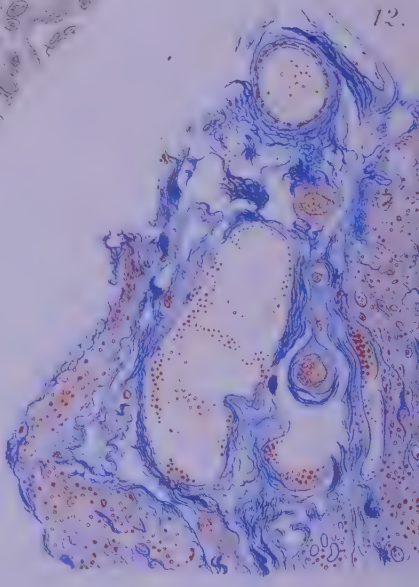
9.



11.

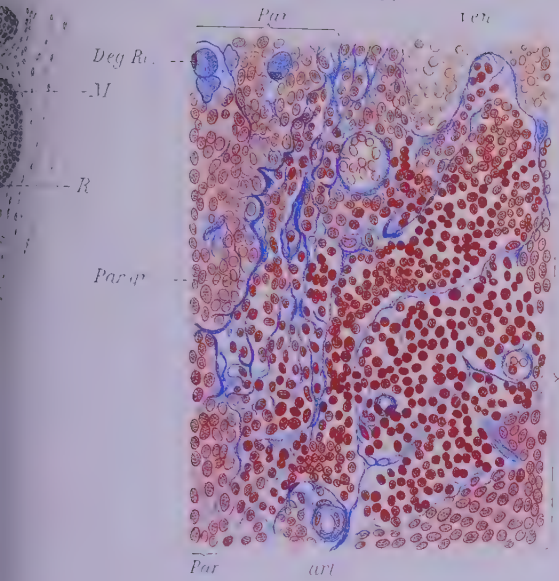


12.



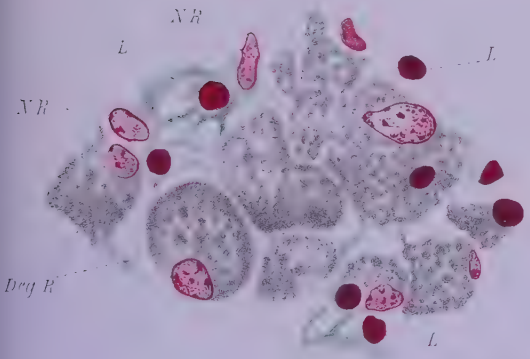
Verlag

14.

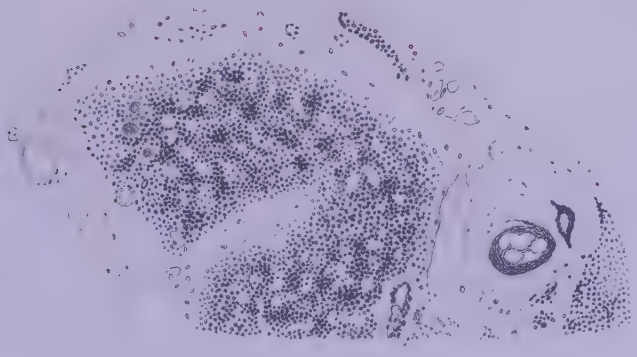


13.

16.

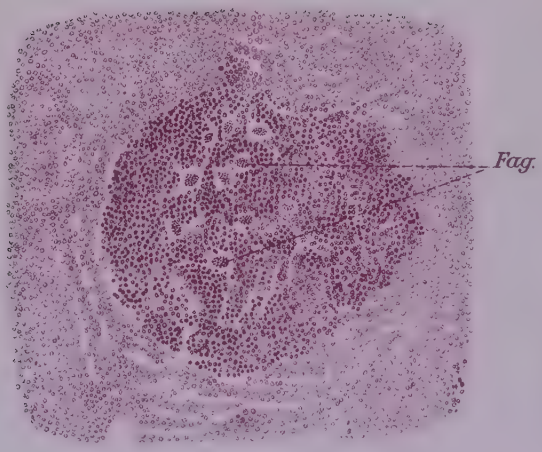


15.

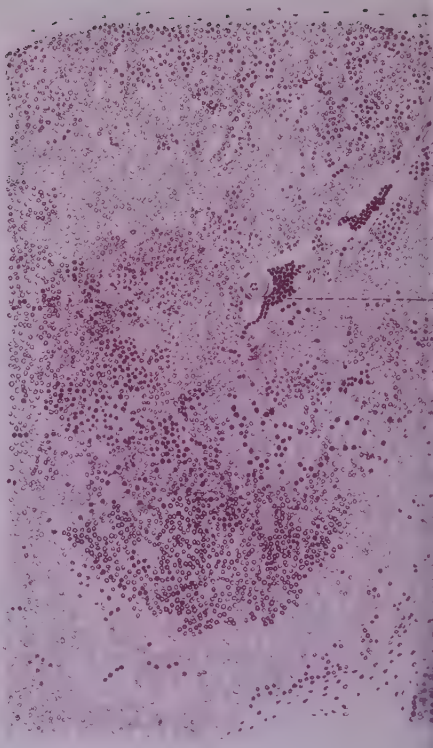


Lith. Anst. v. F. A. Funke, Leipzig

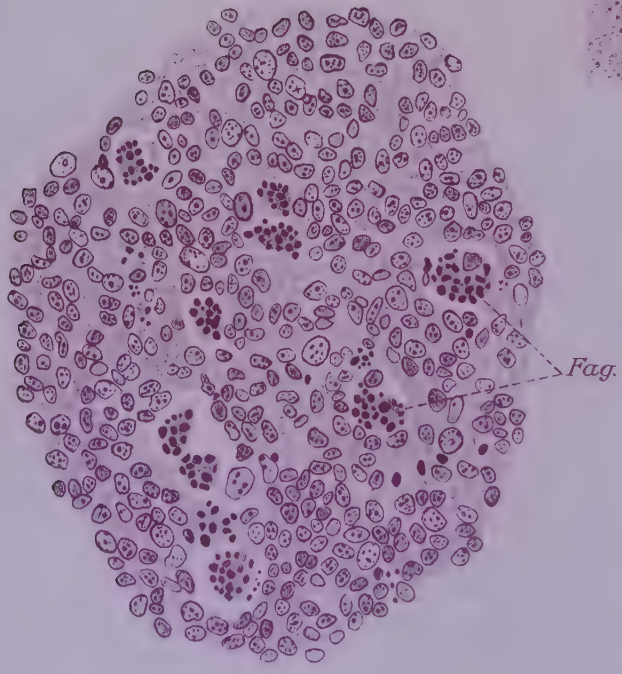
20.



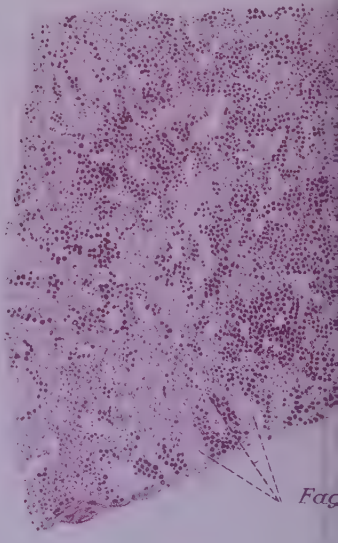
17.



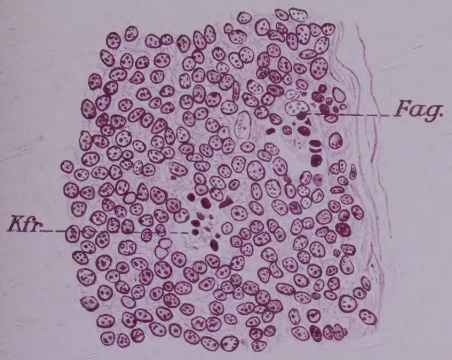
21.



18.



19.



23.

24.

22.

Lith. Centraltryckeriet Stockholm.